

A-H

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-086848  
(43)Date of publication of application : 16.05.1985

(51)Int. Cl. H01L 23/12  
H01L 21/58  
H01L 25/10

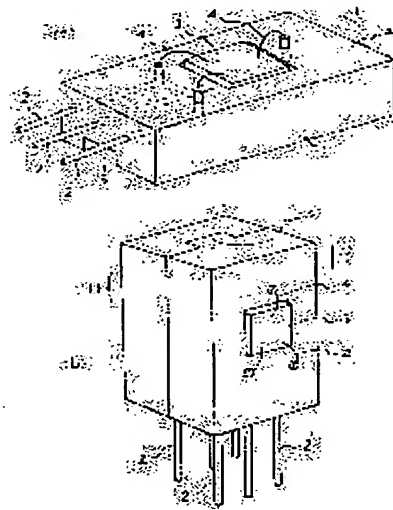
(21)Application number : 58-194891 (71)Applicant : NEC CORP  
(22)Date of filing : 18.10.1983 (72)Inventor : MUROYA TERUO

## (54) SUBSTRATE FOR MOUNTING OF SEMICONDUCTOR ELEMENT

## (57) Abstract:

PURPOSE: To reduce the mounting surface of elements by a method wherein a recessed part and a protruded part to be used for fitting of a plurality of substrates are provided on the insulating substrate whereon semiconductor elements will be mounted.

CONSTITUTION: A lead pin 2 and an element mounting recess are provided on a substrate main body 1, and a semiconductor element 3 is mounted. The bonding pad of the element 3 and the lead pin are connected using a metal wire 4. A fitting recess 5 is provided on such a substrate structure 11 as above-mentioned. Also, a protruded part 6 to be used for fitting is provided on the other substrate structure 12. The recessed part and the protruded part of said substrate structure 11 and 12 are fitted together, and they are formed in one body. Two or more of substrate structures can be joined together by changing the shape of the part to be fitted of the substrate structure. The substrate structures formed in one body is hermetically sealed with resin. According to this constitution, the mounting surface of the element can be reduced, and a plurality of elements can also be formed in one body.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's  
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for  
application]

BEST AVAILABLE COPY

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998, 2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—194891

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/20  
A 61 K 31/545

識別記号  
A D Z

庁内整理番号  
7169—4C  
6675—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)11月12日

発明の数 5  
審査請求 未請求

(全156頁)

⑭ 7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、その製造方法及び該化合物を含む医薬製剤

⑮ 特 願 昭58—73135

⑯ 出 願 昭58(1983)4月27日

優先権主張 ⑰ 1982年4月27日 ⑱ スイス(C H) ⑲ 2568/82-6

⑳ 1982年11月9日 ㉑ スイス(C H) ㉒ 6504/82-0

㉓ 発 明 者 カロリー・コクシス  
スイス国4051バーゼル・アウス

⑲ 発 明 者 トラーセ54/3  
レネ・ベグダーケル  
スイス国4148プフェフィンゲン・グレンツウエク9

㉔ 発 明 者 ハンスリ・ウエルリ  
スイス国4153ライナツハ・ビンニンガー・シュトラッセ41

㉕ 出 願 人 チバ・ガイギー・アクチエンゲゼルシャフト  
スイス国4002バーゼル・クリベツクシュトラッセ141

㉖ 代 理 人 弁理士 青木朗 外3名

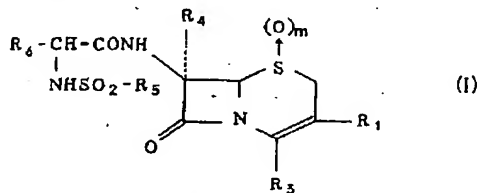
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、その製造方法及び該化合物を含む医薬製剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 式(I):



[式中mは0~2の整数を表し、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、式-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>(式中R<sub>2</sub>は遊離、エステル化若しくはエーテル化ヒドロキシ基又は遊離、エステル化若しくはエーテル化メルカプト基又はアンモニオ基を表す)の基、又は式:-CH=CHR<sub>2</sub>(式中R<sub>2</sub>はエーテル化メルカプト基を表す)の基を表し、R<sub>3</sub>はカルボキシ基又は保護

されたカルボキシ基を表し、R<sub>4</sub>は水素を表し、R<sub>5</sub>は1個の炭素原子でスルホニル基と結合されている有機基を表し、R<sub>6</sub>はヘテロ環式基を表す]の7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、式(I)の化合物の立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び塩。

2. mが0~2の整数であり、R<sub>1</sub>が水素、低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はエトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は式-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>(式中R<sub>2</sub>は低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、芳香族の、単環式5員又は6員ヘテロサイクリルチオ基、例えばジアザ、トリアザ、テトラアザ、チアザ、チアジアザ、オキサアザ又はオキサジアザサイクリルチオ基、例えばイミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、例えば1H-1,2,3-トリアゾール-5-イルチオ基、テトラゾリルチオ基、例えば1H-テトラゾール-5-イルチオ基、チアゾリルチオ基、チア

シアゾリルチオ基、例えば 1, 3, 4-シアゾール-5-イルチオ基、オキサゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基又は 5, 6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、例えば 5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は 5, 6-ジオキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基を表し、これらの基は低級アルキル基、例えばメチル基、シ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばジメチルアミノメチル基又は 2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又はスルホエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、アミノ基、カルボキシ低級アルキルアミノ基、例えば 2-カルボキシエチルアミノ基、カルバモイル基、又はテトラゾリル低級アルキル基、例えばテトラゾール-1H-5-イルメチル基で置換されていく、或いは  $R_2$  はアンモニオ基、例えば 2-低級アルキル-1-ピラゾリオ基、例えば 2-メチル-1-

(3)

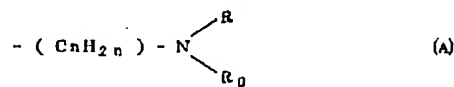
ニル基、例えばピパロイルオキシシメトキシカルボニル基又は 2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば 1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又は tert-ブトキシカルボニルオキシシメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$  が水素を表し、 $R_5$  が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又は 2-ヒドロキシエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は 2-エトキシエチル基、低級アルケニルオキシ低級アルキル基、例えば 2-ビニルオキシエチル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、例えば 2-アセトキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、4-クロロブチル基又は 2-プロモエチル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば 2-メチルチオエチル基又は 2-エチルチオエチル基、アミノ

(5)

-ピラゾリオ基、2-カルボキシ低級アルキル-1-ピラゾリオ基、例えば 2-カルボキシメチル-1-ピラゾリオ基、3-低級アルキル-1-トリアゾリオ基、例えば 3-メチル-1-トリアゾリオ基、ビリジニオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素若しくは臭素、又はカルバモイル基で置換されたビリジニオ基、例えば 3-又は 4-ヒドロキシメチルビリジニオ基、4-カルボキシビリジニオ基、3-又は 4-カルボキシメチルビリジニオ基、3-又は 4-クロロビリジニオ基、3-又は 4-プロモビリジニオ基又は 3-又は 4-カルバモイルビリジニオ基を表す)の基を表し、 $R_3$  がカルボキシ基又は生理学的条件下に脱離しうるカルボキシ基、例えばアシルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボ

(4)

カルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば 2-(2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-エチル基、ベンゾイル低級アルキル基、例えばベンゾイルメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は 2-カルボキシエチル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、例えばエトキシカルボニルメチル基又は 2-エトキシカルボニルエチル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は 1-シアノエチル基又は 2-シアノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又は 2-スルホエチル基、スルファモイル低級アルキル基、例えばスルファモイルメチル基又は 2-スルファモイルエチル基、アミノカルボキシ低級アルキル基、例えば 2-アミノ-2-カルボキシエチル基又は部分式(A):



(6)



(式中基-( $C_nH_{2n}$ ))-はエチレン基又はプロピレン基を表し、 $R_0$ は水素又は低級アルキル基、例えばメチル基を表し、 $R$ は水素、低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、例えば低級アルカノイル基、例えばホルミル基又はアセチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば臭素、カルボキシ基、シアノ基又はアミノ基で置換された低級アルカノイル基、例えば $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニル基、メトキシアセチル基、プロモアセチル基、カルボキシアセチル基、シアノアセチル基又はグリシル基、低級アルケノイル基、例えばアクリロイル基、低級アルキノイル基、例えばプロピオイル基、シクロアルキルカルボニル基、例えばシクロプロピルカルボニル基、ベンゾイル基、4-アミノベンゾイル基、4-低級アルカノイルアミノベンゾイル基、例えば4-アセチルアミノベンゾイル基、4-シアノベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基又は2,4-ジニトロベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、例えばニコチノイル基又はイソニ

(7)

換チオカルバミン酸のアシル基、例えば低級アルキルチオカルバモイル基、例えばメチルチオカルバモイル基、置換スルホン酸のアシル基、例えば低級アルカンスルホニル基、例えばメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基、アミノベンゼンスルホニル基、例えば4-アミノベンゼンスルホニル基、アシルカルバモイル基、例えばベンゾイルカルバモイル基又はフロイルカルバモイル基、アシルチオカルバモイル基、例えばベンゾイルチオカルバモイル基又はフロイルチオカルバモイル基、2-オキソ-1-イミダゾリジノカルボニル基、4-低級アルキル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、及び4-低級アルカンスルホニル-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-メタンスルホニル-1-ピペラジノカルボニル基を表す)の基を表し、 $R_6$ がピリジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエニル基、例

(9)

コチノイル基、フロイル基、例えば2-フロイル基、チエニルカルボニル基、例えば2-チエニルカルボニル基、ヒドロキシピリミジルカルボニル基、例えば2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニル基、ヒドロキシチアジアゾリルカルボニル基、例えば4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルボニル基、テトラゾリル低級アルカノイル基、例えば2-テトラゾール-5-イルアセチル基又はアミノチアゾリル低級アルカノイル基、例えば2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチル基、炭酸半エステルのアシル基、例えば低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基又はイソプロポキシカルボニル基、カルボキシ基及びアミノ基で置換された低級アルカノイルオキシ基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニル基又はベンゾイルオキシカルボニル基、置換カルバミン酸のアシル基、例えば低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基又はアニリソカルボニル基、置

(8)

例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、例えば2-又は3-フリル基、アミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基、ヒドロキシピリミジル基、例えば2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル基、ヒドロキシチアジアゾリル基、例えば4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル基、又はアミノトリアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル基を表す式(I)の化合物、その立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医薬に使用しうる塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3.  $m$ がゼロであり、 $R_1$ が水素、低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は基- $CH_2-R_2$ (式中 $R_2$ は低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキシ基、トリアゾリルチオ基、例えば1H-1,2,3-ト

(10)

リアゾール-5-イルチオ基、ナトラゾリルチオ基、例えば1H-ナトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又はカルバモイル基で置換されたナトラゾリルチオ基、例えば1-メチル-1H-ナトラゾール-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-ナトラゾール-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-ナトラゾール-5-イルチオ基又は1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-ナトラゾール-5-イルチオ基、チアジアゾリルチオ基、例えば1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたチアジアゾリルチオ基、例えば2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換された5,6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、例えば2-

(11)

ニル基、例えばビパロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニルオキシメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$ が水素を表し、 $R_5$ が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケニルオキシ低級アルキル基、例えば2-ビニルオキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基又は2-クロロエチル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば2-メチルチオエチル基又は2-エチルチオエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基、シ

(13)

メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は4-メチル-5,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、ビリジニオ基又はヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素又は臭素、又はカルバモイル基で置換されたビリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルビリジニオ基、4-カルボキシビリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルビリジニオ基、3-又は4-クロロビリジニオ基、3-又は4-プロモビリジニオ基又は3-又は4-カルバモイルビリジニオ基を表す)を表し、 $R_3$ がカルボキシル基又は生理学的条件下に脱離しうるカルボキシル基、例えばアシルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシ-低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボ

(12)

アノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノ-又は2-シアノエチル基、又は2-エチル基、2-低級アルキルアミノエチル基、例えば2-メチルアミノエチル基又は2-n-ヘキシルアミノエチル基、2-ジ低級アルキルアミノエチル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基又は2-ジ-n-ヘキシルアミノエチル基、2-スルホアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ホルミルアミノエチル基又は2-アセチルアミノエチル基、2-低級アルコキシ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-メトキシアセチルアミノエチル基、2-ハロゲン低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-プロモアセチルアミノエチル基、2-( $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-グリシルアミノエチル基、2-(3-アミノ-3-カルボキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-( $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-グリシルアミノエチル基、2-(3-アミノ-3-カルボキシプロピオニルアミノ)-エ

(14)

チル基、2-アクリロイルアミノエチル基、2-プロピオイルアミノエチル基、2-シクロプロピルカルボニルアミノエチル基、2-ベンゾイルアミノエチル基、2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-アセチルアミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(3,4-ジニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-マンテロイルアミノエチル基、2-フェニルグリシルアミノエチル基、2-ニコチノイルアミノエチル基、2-イソニコチノイルアミノエチル基、2-(2-フロイルアミノ)-エチル基、2-(2-チエニルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2-テトラゾール-1-イルアセチルアミノ)-エチル基、2-(2-(2-アミノ-1,3-

(15)

ノ)-エチル基、2-ベンゾイルカルバモイルアミノエチル基、2-(2-フロイルカルバモイルアミノ)-エチル基、2-(2-オキソ-1-イミダゾリジノカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基及び2-(4-メタンスルホニル-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基を表す部分式(A)の基を表し、 $R_6$ はアミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-チアジアゾリル-3-イル基、又はアミノトリアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル基を表す式(I)の化合物、その立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医薬に使用しうる塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4.  $m$ がゼロであり、 $R_1$ が水素、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は式 $-CH_2-R_2$ (式中 $R_2$ は低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキ

(17)

シアゾール-4-イル)-アセチルアミノ]-エチル基、2-低級アルコキシカルボニルアミノエチル基、例えば2-メトキシカルボニルアミノエチル基又は2-イソプロポキシカルボニルアミノエチル基、2-(2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニルアミノ)-エチル基、2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルカルバモイルアミノエチル基、例えば2-メチルカルバモイルアミノエチル基、2-アニリノカルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルチオカルバモイルアミノエチル基、例えば2-メチルチオカルバモイルアミノエチル基、2-低級アルカンスルホニルアミノエチル基、例えば2-メタンスルホニルアミノエチル基、2-ハロゲンメタンスルホニルアミノエチル基、例えば2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエチル基、2-シアノメタンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミ

(16)

シ基、テトラゾリルチオ基、例えば、1H-テトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、又はカルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基によって置換されたテトラゾリルチオ基、例えば1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基又は1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換された5,6-ジオキソ-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジニン-3-イルチオ基、例えば2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,4,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は4-メチル-5,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリア

(18)

アジン-3-イルチオ基、ビリジニオ基又はヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素若しくは臭素又はカルバモイル基で置換されたビリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルビリジニオ基、4-カルボキシビリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルビリジニオ基、3-又は4-クロロビリジニオ基、3-又は4-ブromoビリジニオ基又は3-又は4-カルバモイルビリジニオ基を表す)の基を表し、 $R_3$ がカルボキシ基、低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボニル基、例えばジバロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニルオキシメト

(19)

アノ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-シアノアセチルアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-アクリロイルアミノエチル基、低級アルキノイルアミノエチル基、例えば2-プロピオニルアミノエチル基、シクロアルカノイルアミノエチル基、例えば2-シクロプロパノイルアミノエチル基、2-(4-ヒドロキシ-1,2,5-チアゾール-3-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2-テトラゾール-5-イルアセチルアミノ)-エチル基、2-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチルアミノ]-エチル基、2-低級アルコキシカルボニルアミノエチル基、例えば2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-低級アルカンスルホニルアミノエチル基、例えば2-メタンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、ベンゼン核がニトロ基又はアミノ基で置換されている2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、例えば2-(4-ニトロ

(21)

キシカルボニル基を表し、 $R_4$ が水素を表し、 $R_5$ が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケニルオキシ低級アルキル基、例えば2-ビニルオキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基又は2-クロロエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノ-又は2-シアノエチル基、又は2-アミノエチル基、2-低級アルキルアミノエチル基、例えば2-メチルアミノエチル基又は2-エチルアミノエチル基、2-ジ低級アルキルアミノエチル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、2-スルホアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ホルミルアミノエチル基又は2-アセチルアミノエチル基、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-メトキシアセチルアミノエチル基、シ

(20)

ベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-(2-オキシ-1-イミダゾリジノカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基、又は2-(4-メチルスルホニル-1-ピペラジノ-カルボニルアミノ)-エチル基である部分式(A)の基を表し、 $R_6$ がアミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基を表す式(I)の化合物、その立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医薬に使用しうる塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(3-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6. 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,8)-

(22)

2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セ  
フェム - 4 - カルボン酸である特許請求の範囲第  
1 項記載の化合物。

7. 3 - (4 - カルバモイルピリジニオメチル)  
- 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチア  
ゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミ  
ノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン  
酸である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

8. 3 - アセトキシメチル - 7β - [(2R,  
S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)  
- 2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)  
- アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン  
酸である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

9. 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール -  
5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S) -  
2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド] -  
3 - セフェム - 4 - カルボン酸である特許請求の  
範囲第 1 項記載の化合物。

(23)

エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3  
- セフェム - 4 - カルボン酸である特許請求の範  
囲第 1 項記載の化合物。

14. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタン  
スルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェ  
ム - 4 - カルボン酸である特許請求の範囲第 1 項  
記載の化合物。

15. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - (4 - アミノベンゼンスルホ  
ニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセ  
トアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸であ  
る特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

16. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - メトキシアセチルアミノエタ  
ンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セ  
フェム - 4 - カルボン酸である特許請求の範囲第

(25)

10. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール -  
4 - イル) - 2 - ホルミルアミノエタンスルホ  
ニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
- カルボン酸である特許請求の範囲第 1 項記載の  
化合物。

11. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミ  
ド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸である特許  
請求の範囲第 1 項記載の化合物。

12. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - (4 - ニトロベンゼンスルホ  
ニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセ  
トアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸であ  
る特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

13. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール -  
4 - イル) - 2 - (2 - メタンスルホニルアミノ

(24)

1 項記載の化合物。

17. 3 - アセトキシメチル - 7β - [(2S)  
- 2 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル  
アセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2  
- (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)アセトア  
ミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸である特  
許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

18. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - (2 - アミノチアゾール  
- 4 - イルアセトアミド) - エタンスルホニルア  
ミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)  
- アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン  
酸である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

19. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β -  
[(2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - エタンスルホニルアミノアセトアミ  
ド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸である特許  
請求の範囲第 1 項記載の化合物。

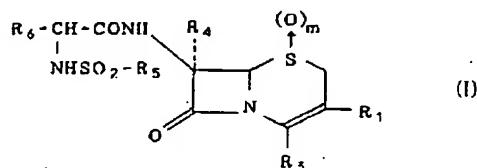
20. 3 - (2, 5 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキ  
シ - 2 - メチル - 5 - オキソ - 2, 4 - トリアジン -

(26)

3-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

2.1. ナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

2.2. 薬学的に許容しうる賦形剤と一緒に、有効量の式(I)：

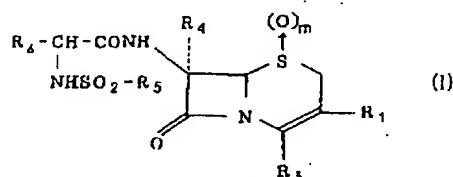


[式中mは0～2の整数を表し、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、式-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> (式中R<sub>2</sub>は遊離、エステル化若しくはエーテル化ヒドロキシ基又は遊離、エステル化若しくはエーテル化メルカプト基又はアンモニオ基を表す)の基、又は式

(27)

遊離、エステル化若しくはエーテル化メルカプト基又はアンモニオ基を表す)の基、又は式-CH=CHR<sub>2</sub> (式中R<sub>2</sub>はエーテル化メルカプト基を表す)の基を表し、R<sub>3</sub>はカルボキシ基又は保護されたカルボキシ基を表し、R<sub>4</sub>は水素を表し、R<sub>5</sub>は1個の炭素原子でスルホニル基と結合されている有機基を表し、R<sub>6</sub>はヘテロ環式基を表す]の7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物又は塩形成基を有する該化合物の薬学的に許容しうる塩を含む医薬製剤を宿主に投与することを特徴とするグラム陽性菌又はグラム陰性菌により起こる感染症の治療方法。

2.4. 式(I)：

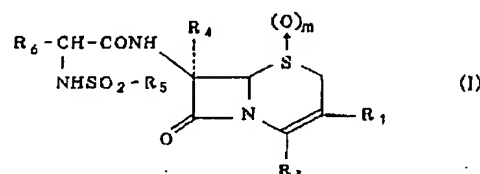


[式中mは0～2の整数を表し、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキ

(29)

-CH=CHR<sub>2</sub> (式中R<sub>2</sub>はエーテル化メルカプト基を表す)の基を表し、R<sub>3</sub>はカルボキシ基又は保護されたカルボキシ基を表し、R<sub>4</sub>は水素を表し、R<sub>5</sub>は1個の炭素原子でスルホニル基と結合されている有機基を表し、R<sub>6</sub>はヘテロ環式基を表す]の7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物又は塩形成基を有する該化合物の薬学的に許容しうる塩を含むことを特徴とする医薬製剤。

2.3. 薬学的に許容しうる賦形剤と一緒に、有効量の式(I)：

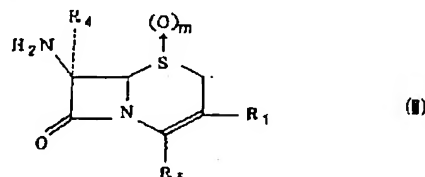


[式中mは0～2の整数を表し、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、式-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> (式中R<sub>2</sub>は遊離、エステル化若しくはエーテル化ヒドロキシ基又は

(28)

遊離、エステル化若しくはエーテル化メルカプト基又はアンモニオ基を表す)の基、又は式-CH=CHR<sub>2</sub> (式中R<sub>2</sub>はエーテル化メルカプト基を表す)の基を表し、R<sub>3</sub>はカルボキシ基又は保護されたカルボキシ基を表し、R<sub>4</sub>は水素を表し、R<sub>5</sub>は1個の炭素原子でスルホニル基と結合されている有機基を表し、R<sub>6</sub>はヘテロ環式基を表す]の7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、式(I)の化合物の立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び塩を製造するため、

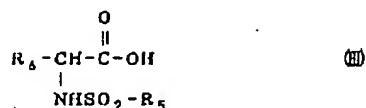
a) 式(II)：



[式中m、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記のものを表し、R<sub>1</sub>中に存在する官能基は保護されており、7β

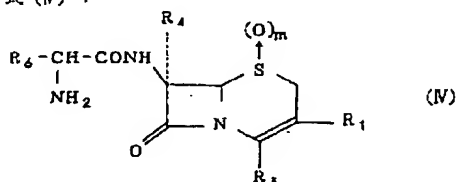
(30)

-アミノ基は場合によりアシル化反応を受けうる基で保護されている]の化合物中の7β-アミノ基を式(Ⅲ)：



[式中R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記のものを表し、R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>に存在する官能基は保護された形で存在する]のカルボン酸のアシル基を導入するアシル化剤と反応させることによってアシル化するか、又は

b) 式(Ⅳ)：

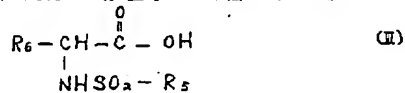


[式中m、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>6</sub>は前記のものを表し、R<sub>1</sub>及び/又はR<sub>6</sub>に存在する官能基は保護

(31)

-化合物に異性化し、必要に応じて、本発明により得られた式(I)の化合物を式(I)の定義による他の化合物に変え、及び/又はmが0である式(I)の本発明により得られた化合物をmが1又は2である式(I)の化合物に変え、及び/又はmが1又は2である式(I)の化合物をmが0である式(I)の化合物に変え、及び/又は式(I)の化合物に保護された形で存在する官能基を遊離官能基に変え、及び/又は得られた塩を遊離化合物又は他の塩に変え、及び/又は得られた塩形成基を有する遊離化合物を塩に変え、及び/又は得られた式(I)の異性体化合物の混合物を個々の異性体に分離することを特徴とする7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物の製造方法。

25. R<sub>5</sub>は1個の炭素原子でスルホニル基と結合している有機基を表し、R<sub>6</sub>はヘテロ環式基を表し、R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>に存在する官能基が遊離又は保護された形で存在する式(Ⅲ)の化合物。



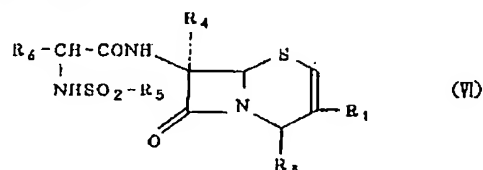
(33)

されており、2-アミノ基は場合によりスルホニル化反応を受けうる基で保護されている]の化合物中の2-アミノ基を式(V)：



[式中R<sub>5</sub>は前記のものを表し、R<sub>5</sub>に存在する官能基は保護された形で存在する]のスルホン酸のR<sub>5</sub>-スルホニル基を導入するスルホニル化剤又はその反応性、官能性酸誘導体又はそれらの塩と反応させることによってスルホニル化するか、又は

c) 式(Ⅵ)：



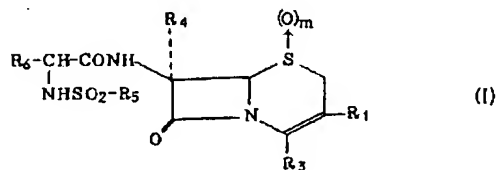
[式中R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記のものを表し、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>に存在する官能基は場合により保護された形で存在する]の2-セフェム-化合物を式(I)の対応する3-セフェム

(32)

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規7β-アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、その製造方法、該化合物を含む医薬製剤及び該化合物を医薬製剤の製造に又は薬学的に有効な化合物として使用すること並びに新規中間体及びその製造方法に関する。

本発明は式(I)：



[式中mは0~2の整数を表し、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、式-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>(式中R<sub>2</sub>は遊離、エステル化若しくはエーテル化ヒドロキシ基又は遊離、エステル化若しくはエーテル化メルカプト基又はアンモニオ基を表す)の基、又は式-CH=CHR<sub>2</sub>(式中R<sub>2</sub>はエーテル化メルカプト基を表す)の基を表し、R<sub>3</sub>はカルボキシ基又は保護されたカルボ

(34)

キシ基を表し、 $R_4$  は水素を表し、 $R_5$  は1個の炭素原子でスルホニル基と結合されている有機基を表し、 $R_6$  はヘテロ環式基を表す]の $\beta$ -アシルアミド-3-セフェム-4-カルボン酸化合物、式(1)の化合物の立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び塩、式(1)の化合物の製造方法、式(1)の化合物を含む医薬製剤及び医薬製剤の製造に対するか、又は薬学的に有効な化合物としての式(1)の化合物の用途に関する。

本明細書において、原子団又は基、例えば低級アルキル基、低級アルキレン基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基等に関連して使用する用語「低級」は、特に記載しない限り、このような原子団又は基が7個以下、好ましくは4個以下の炭素原子を含むことを意味する。

式(1)において、 $m$ は特にゼロを表す。 $m$ が1である場合には、1-オキシド基は $\alpha$ -又は $\beta$ -配位に存在しうる。両方の配位で1-オキシド基を有する式(1)の化合物の混合物も存在しうる。

部分式  $-NHSO_2-R_5$  の置換アミノ基を有する炭素

(35)

アルカノイルオキシ基、例えばアセトアセトキシ基、又はカルバモイルオキシ基、又は低級アルカノイルチオ基、例えばアセチルチオ基又はホルミルチオ基又はカルバモイルチオ基である。

カルバミン酸の置換基は、例えば低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、又はハロゲン、例えば塩素、若しくは低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基で置換された低級アルキル基、例えば2-クロロエチル基又は2-アセトキシエチル基である。

置換カルバミン酸でエステル化されたヒドロキシ基又はメルカプト基  $R_2$  は例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、2-クロロエチルカルバモイルオキシ基、2-アセトキシエチルカルバモイルオキシ基又はメチルカルバモイルチオ基である。

エーテル化ヒドロキシ基又はエーテル化メルカプト基  $R_2$  は、脂肪族炭化水素基でエーテル化されたヒドロキシ基又はメルカプト基、例えば炭素原子数1~4個の低級アルコキシ基、例えばメトキ

(37)

基又は  $R$ -又は  $S$ -配置である。2つの配置で部分式  $-NHSO_2-R_5$  の置換アミノ基を有する式(1)の化合物の混合物も存在しうる。

低級アルキル基  $R_1$  は1~4個の炭素原子を有し、例えばエチル基、プロピル基、ブチル基又は特にメチル基である。

低級アルケニル基  $R_1$  は1~4個の炭素原子を有し、例えばビニル基又はアリル基である。

低級アルコキシ基は1~4個の炭素原子を有し、例えばエトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基又は特にメトキシ基である。

ハロゲン  $R_1$  は弗素、臭素、沃素又は特に塩素である。

エステル化ヒドロキシ基又はエステル化メルカプト基  $R_2$  は、脂肪族カルボン酸、アシル基、例えば低級アルカノイル基、例えばアセチル基で置換された脂肪族カルボン酸、カルバミン酸又は置換カルバミン酸でエステル化されたヒドロキシ基又はメルカプト基、例えば低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、低級アルカノイル低級

(36)

シ基又はエトキシ基、又は炭素原子数1~4個の低級アルキルチオ基、例えばメチルチオ基である。

エーテル化メルカプト基  $R_2$  は、環の炭素原子を介してメルカプト基と結合するヘテロ環、例えば1~4個の窒素原子及び場合により更に1個の酸素又は硫黄原子を有する単環式ヘテロ環、又は1~5個の窒素ヘテロ原子を有する双環式ヘテロ環でエーテル化されているのが好ましい。このようなエーテル化メルカプト基を以下に「ヘテロサイクリルチオ基  $R_2$ 」と記す。

ヘテロサイクリルチオ基  $R_2$  におけるヘテロサイクリル基は、特に芳香族の単環式5員又は6員ジアザ-、トリアザ-、テトラアザ-、テアザ-、チアジアザ-、チア-、オキサアザ-又はオキサジアザ-サイクリル基であるか、又は芳香族又は部分的に飽和された、双環式の、環1個当たり5又は6個の環原子を含むアザ-、ジアザ-、トリアザ-、テトラアザ-又はペンタアザビサイクリル基である。

ヘテロサイクリルチオ基  $R_2$  における前記ヘテロ

(38)



サイクリル基の置換基は例えば未置換低級アルキル基、例えばエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基又は *tert*-ブチル基、特にメチル基又は置換低級アルキル基、例えば下記の官能基、変形された官能基及びヘテロ環式基で置換されたメチル基又はエチル基である：

ヒドロキシ基、エステル化ヒドロキシ基、例えば低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、又はハロゲン、例えば弗素又は塩素、場合により塩の形、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩として存在する低級アルキルホスホニル基、例えばナトリウムメチルホスホニル基又はナトリウムエチルホスホニル基、ジ低級アルキルホスホニル基、例えばジメチル-又はジエチルホスホニル基、カルボキシ基、スルホ基、塩の形、例えばアルカリ金属塩又はアンモニウム塩、例えばナトリウム塩として存在するカルボキシ基又はスルホ基、例えばカルボン酸ナトリウム基又はスルホン酸ナトリウム基、エステル化カルボキシ基、例え

(39)

テル基、2,2,2-トリクロロエチル基又はトリフルオロメチル基、低級アルキルホスホノ低級アルキル基、例えばエチルホスホノメチル基、ジ低級アルキルホスホノ低級アルキル基、例えばジエチルホスホノメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又は2-スルホエチル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、例えばエトキシカルボニルメチル基又は2-エトキシカルボニルエチル基、スルファモイル低級アルキル基、例えばスルファモイルメチル基又は2-スルファモイルエチル基、ナトリウムスルホナトアミノ基、例えばナトリウムスルホナトアミノメチル基又はナトリウムスルホナトアミノエチル基、アミノ低級アルキル基、例えばアミノメチル基又は2-アミノエチル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばメチルアミノメチル基又は2-メチルアミノエチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばジメチルアミノメチル基又は2-ジメチル

(41)

低級アルコキシカルボニル基、例えばエトキシカルボニル基、スルファミノ基、塩の形、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩として存在するスルファミノ基、例えばナトリウムスルホナトアミノ基、スルファモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、例えばメチルアミノ基又はエチルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、例えばジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基、アシルアミノ基、例えば低級アルカノイルアミノ基、例えばアセチルアミノ基、又はカルボキシ基若しくはハロゲン、例えば塩素で置換された低級アルカノイルアミノ基、例えばカルボキシアセチルアミノ基又はクロロアセチルアミノ基及びテトラゾリル基、例えばテトラゾール-1H-5-イル基。

これらの基で置換された低級アルキル基は、例えばヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基、アセトキシ低級アルキル基、例えばアセトキシメチル基又は2-アセトキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基、2-クロロエ

(40)

アミノエチル基、低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、例えば2-アセチルアミノエチル基、カルボキシ低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、例えば3-カルボキシプロピオニルアミノエチル基又は2-カルボキシアセチルアミノエチル基、又はハロゲン化低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、例えば3-クロロプロピオニルアミノエチル基又は2-クロロアセチルアミノエチル基、並びにテトラゾリル-低級アルキル基、例えばテトラゾール-1H-イルメチル基又は2-(テトラゾール-1H-5-イル)-エチル基である。

低級アルケニル基、例えばビニル基又はアリル基、官能基又は変形、例えば保護された官能基、例えばハロゲン、例えば弗素、塩素又は臭素、アミノ基又は置換アミノ基、例えば低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基で1個又は2個置換されたアミノ基、例えばメチルアミノ基又はジメチルアミノ基、アシルアミノ基、例えば低級アルカノイルアミノ基、例えばアセチルアミノ基、又は低級アルキルスルホニルアミノ基、例えばメシ

(42)

ルアミノ基、又はハロゲン、例えば塩素、若しくはカルボキシ基で置換された低級アルカノイルアミノ基、例えば3-クロロプロピオニルアミノ基、若しくは3-カルボキシプロピオニルアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はエトキシ基、カルボキシ基、エステル化カルボキシ基、例えば低級アルコシカルボニル基、例えばメトシカルボニル基又はエトシカルボニル基、アミド化カルボニル基、例えばカルバモイル基、モノ-又はジ-低級アルキル化カルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基、又はシアノ基並びにオキソ基又はオキシド基も同様に、ヘテロサイクリルチオ基 $R_2$ におけるヘテロサイクリル基の置換基である。

ヘテロサイクリル基が芳香族環式の5員ヘテロサイクリル基であるヘテロサイクリルチオ基 $R_2$ は好ましくはイミダゾリルチオ基、例えば2-イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基及び/又はフェニル

(43)

チルホスホニルメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-カルボキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-スルホエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-ナトリウムスルホナトエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-シアノメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(テトラゾール-1H-5-イルメチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、チアゾリルチオ基又はカルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、及び/又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたチアゾリルチオ基、例えば2-チアゾリルチオ基、4-メチル-5-カルボキシメチルチアゾール-2-イルチオ基又は4,5-ジメチル-2-チアゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、4-イソチアゾリ

(45)

ルチオ基又は5-イソチアゾリルチオ基、チアジアゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたチアジアゾリルチオ基、例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イルチオ基、1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ基、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ基、2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、1,2,4-チアジアゾール-5-イルチオ基又は1,2,5-チアジアゾール-3-イルチオ基、チアトリアゾリルチオ基、例えば1,2,3,4-チアトリアゾール-5-イルチオ基、オキサゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたオキサゾリルチオ基、例えば2-又は5-オキサゾリルチオ基又は4-メチル-5-オキサゾリルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたイソオキサゾリルチオ基、例えば3-メチル-5-イソオキサゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたオキサジアゾリルチオ基、例えば1,2,5-オキサジ

(44)

ルチオ基又は5-イソチアゾリルチオ基、チアジアゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたチアジアゾリルチオ基、例えば1,2,3-チアジアゾール-4-イルチオ基、1,2,3-チアジアゾール-5-イルチオ基、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ基、2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、1,2,4-チアジアゾール-5-イルチオ基又は1,2,5-チアジアゾール-3-イルチオ基、チアトリアゾリルチオ基、例えば1,2,3,4-チアトリアゾール-5-イルチオ基、オキサゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたオキサゾリルチオ基、例えば2-又は5-オキサゾリルチオ基又は4-メチル-5-オキサゾリルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたイソオキサゾリルチオ基、例えば3-メチル-5-イソオキサゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたオキサジアゾリルチオ基、例えば1,2,5-オキサジ

(46)

ゾール-5-イルチオ基又は2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イルチオ基である。

ヘテロサイクリル基が芳香族単環式の6員ヘテロサイクリル基であるヘテロサイクリルチオ基 $R_2$ は1~3個の窒素原子を含み、好ましくは5, 6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジニルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又はスルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基で置換された5, 6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジニルチオ基、例えば1-又は2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、4-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、1-又は2-カルボキシメチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、4-カルボキシメチル-5, 6-ジオキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基、1-又は2-

(47)

ゾール-2-イルチオ基又は1-(2-カルボキシエチル)-ベンゾイミダゾール-2-イルチオ基、ベンゾトリアゾリルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基又はカルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基で置換されたベンゾトリアゾリルチオ基、例えば1-メチル-又は1-カルボキシメチル-1H-ベンゾ[d]-トリアゾール-5-イルチオ基、テトラゾロピリダジニルチオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基、 $\beta$ -低級アルキルカルバモイル基、例えばジメチルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、例えばメチルアミノ基、 $\beta$ -低級アルキルアミノ基、例えばジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基で置換されたテトラゾロピリダジニルチオ基、例えば8-メチル-、8-エチル-、8-カルボキシ-、8-カルボキシメチル-、8-(2-カルボキシエチル)-、8-カル

(49)

スルホメチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は4-スルホメチル-5, 6-ジオキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基である。

ヘテロサイクリル基が芳香族又は部分的に飽和された、環1個当たり5個又は6個の環原子を含む双環式ヘテロサイクリル基であるヘテロサイクリルチオ基 $R_2$ は好ましくはインドリルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたインドリルチオ基、例えばインドール-2-イルチオ基又はN-メチルインドール-2-イルチオ基、イソインドリルチオ基、例えばイソインドール-2-イルチオ基、キノリルチオ基、例えば2-, 4-又は8-キノリルチオ基、ベンゾイミダゾリルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基又はカルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基で置換されたベンゾイミダゾリルチオ基、例えば1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-イルチオ基、1-カルボキシメチル-ベンゾイミダ

(48)

バモイル-、8-メチルカルバモイル-、8-ジメチルカルバモイル-、8-アミノ-、8-ジメチルアミノ-又は8-ジエチルアミノテトラゾロ-[1, 5-b]ピリダジン-6-イルチオ基である。

アンモニオ基 $R_2$ は、有機三級窒素含有塩基、例えば三級脂肪族アミン又は好ましくは三級ヘテロ環式、芳香族窒素塩基から誘導され、該当する塩基がその窒素原子でセフェム骨格の3-位に存在するメチレン基に結合しているものである。アンモニオ基の陽電荷は、例えば、セフェム骨格の4-位の未解離のカルボキシル基の代わりに存在する陰性に帯電したカルボキシレート基によって相殺される。

三級脂肪族アミンから誘導されたアンモニオ基 $R_2$ は、例えばトリ低級アルキルアンモニオ基、例えばトリメチルアンモニオ基又はトリエチルアンモニオ基である。

三級ヘテロ環式芳香族窒素塩基から誘導された第四級アンモニオ基 $R_2$ は、例えば1-ピラゾリオ

(50)

基又は2-位が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、低級アルケニル基、例えばビニル基又はアリル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、例えばメトキシカルボニルメチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、アミノ低級アルキル基、例えば2-アミノエチル基、又はシ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基で置換された1-ピラゾリオ基、例えば2-メチル-又は2-エチル-1-ピラゾリオ基、2-アリル-又は2-ビニル-1-ピラゾリオ基、2-スルホメチル-1-ピラゾリオ基、2-(2-アミノエチル)-1-ピラゾリオ基又は2-(2-ジメチルアミノエチル)-1-ピラゾリオ基、1-トリアゾリオ基又は3-位が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又はシ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基で置換された1-トリアゾリオ

(51)

例えば2-、3-又は4-メチルピリジニオ基又は2-、3-又は4-エチルピリジニオ基、カルバモイルピリジニオ基、例えば3-又は4-カルバモイルピリジニオ基、低級アルキルカルバモイルピリジニオ基、例えば3-又は4-メチルカルバモイルピリジニオ基、シ低級アルキルカルバモイルピリジニオ基、例えば3-又は4-ジメチルカルバモイルピリジニオ基、ヒドロキシ低級アルキルピリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルピリジニオ基、低級アルコキシ低級アルキルピリジニオ基、例えば4-メトキシメチルピリジニオ基、シアノ低級アルキルピリジニオ基、例えば3-シアノメチルピリジニオ基、カルボキシ低級アルキルピリジニオ基、例えばカルボキシメチルピリジニオ基、スルホ低級アルキルピリジニオ基、例えば4-(2-スルホエチルピリジニオ)基、カルボキシ低級アルケニルピリジニオ基、例えば3-(2-カルボキシビニル)-ピリジニオ基、カルボキシ低級アルキルチオピリジニオ基、チオカルバモイルピリジニオ基、例えば4-チオ

(53)

基、例えば3-メチル-1-トリアゾリオ基、3-カルボキシメチル-1-トリアゾリオ基又は3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-トリアゾリオ基である。

三級ヘテロ環式芳香族置換基から誘導されたアンモニオ基 $R_2$ は、好ましくはピリジニオ基又は低級アルキル基、例えばメチル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシメチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、スルホ低級アルキル基、例えば2-スルホエチル基、カルボキシ低級アルケニル基、例えば2-カルボキシビニル基、カルボキシ低級アルキルチオ基、例えばカルボキシメチルチオ基、チオカルバモイル基、ハロゲン、例えば臭素又は塩素、カルボキシ基、スルホ基又はシアノ基で1個又は2個置換されたピリジニオ基、例えば低級アルキルピリジニオ基、

(52)

カルバモイルピリジニオ基、ハロゲンピリジニオ基、例えば3-プロモ-又は4-プロモピリジニオ基、カルボキシピリジニオ基、例えば3-又は4-カルボキシピリジニオ基、スルホピリジニオ基、例えば3-又は4-スルホピリジニオ基、シアノピリジニオ基、例えば3-シアノピリジニオ基、カルボキシ低級アルキル-カルバモイルピリジニオ基、例えば3-カルボキシメチル-4-カルバモイルピリジニオ基、アミノカルバモイルピリジニオ基、例えば2-アミノ-5-カルバモイルピリジニオ基、カルボキシカルバモイルピリジニオ基、例えば3-カルボキシ-4-カルバモイルピリジニオ基、シアノ-ハロゲンメチルピリジニオ基、例えば3-シアノ-4-トリフルオロメチルピリジニオ基又はアミノカルボキシピリジニオ基、例えば2-アミノ-3-カルボキシピリジニオ基である。

アンモニオ基 $R_2$ は好ましくはピリジニオ基又はヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル

(54)

基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素又は臭素、又はカルバモイル基で置換されたピリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルピリジニオ基、4-カルボキシピリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルピリジニオ基、3-又は4-クロロピリジニオ基、3-又は4-プロモピリジニオ基、又は3-又は4-カルバモイルピリジニオ基である。

式  $-CH=CH-R_2$  の基において、エーテル化メルカプト基  $R_2$  は前記のもの、例えばヘテロサイクリルチオ基を表す。 $R_2$  は好ましくは低級アルコキシ基、例えばメトキシ基で置換された5,6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジニルチオ基、例えば4-メトキシ-5,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基を表す。

以下余白

(55)

ボニルオキシメトキシカルボニル基、アミノ低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基、特に $\alpha$ -アミノ-低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基、例えばグリシルオキシメトキシカルボニル基、L-バリルオキシメトキシカルボニル基又はL-ロイシルオキシメトキシカルボニル基、更にフタリシルオキシカルボニル基、例えば2-フタリシルオキシカルボニル基、インドニルオキシカルボニル基、例えば5-インドニルオキシカルボニル基である。

1個の炭素原子でスルホニル基に結合している有機基  $R_5$  は18個以下の炭素原子を有し、未置換又は置換された、飽和又は不飽和の、脂肪族、脂環式又は脂環式-脂肪族炭化水素基、未置換又は置換芳香族又は芳香脂肪族炭化水素基であるか又は未置換又は置換ヘテロサイクリル基又はヘテロサイクリル-脂肪族基である。

飽和脂肪族炭化水素基  $R_5$  は、例えば炭素原子数1~7個、好ましくは1~4個の低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、

保護されたカルボキシ基  $R_5$  は、下記の保護基の1個で保護されたカルボキシ基、特に生理学的条件下に脱離しうるエステル化カルボキシ基である。

生理学的条件下に脱離しうるエステルカルボキシ基  $R_5$  は、特にアシルオキシ低級アルコキシカルボニル基であり、その際アシル基は例えば有機カルボン酸、特に場合により置換された低級アルカンカルボン酸のアシル基を表すか、又はアシルオキシメチル基はラク톤の基を形成する。

この種のエステル化カルボキシ基  $R_5$  は好ましくは低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルエトキシカルボニル基、例えばアセトキシメトキシカルボニル基、ピペロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカル

(56)

イソプロピル基又はn-ブチル基であるか、又は1個以上の官能基又は変形官能基で置換された低級アルキル基、例えばヒドロキシ基、エーテル化ヒドロキシ基、例えば低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基又はtert-ブトキシ基、又は低級アルケニルオキシ基、例えばビニルオキシ基又はアリルオキシ基、エステル化ヒドロキシ基、例えば低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、又はハロゲン、例えば塩素、エーテル化メルカプト基、例えば低級アルキルチオ基、例えばメチルチオ基又はエチルチオ基、又は低級アルキル基がアミノ基又はカルボキシ基で置換されている低級アルキルチオ基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ基、又はヘテロサイクリルチオ基(ヘテロサイクリル基はヘテロサイクリルチオ基  $R_2$  中のヘテロサイクリル基に関する前記定義と同様のものを表す)、低級アルカノイル基、例えばアセチル基、プロイル基、例えばベンゾイル基、カルボキシ基、エステル化カルボキシ基、例えば低級アルコキシカルボニル基、アミド

(57)

-789-

(58)

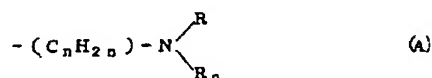
化カルボキシ基、例えばカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、例えばジメチルカルバモイル基、シアノ基、スルホ基、低級アルカンスルホニル基、例えばメタンスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、例えばメチルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、例えばジメチルスルファモイル基、アミノ基、グアニジノ基、又は前記官能基の1個又は2個と一緒にアミノ基で置換された低級アルキル基であり、その際可能な場合、置換基は低級アルキル基の1位より高い位置に存在する。

1個以上の官能基又は変形官能基で置換されている低級アルキル基は、例えばヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケニルオキシ低級アルキル、例えば2-ビニルオキシエ

(59)

チル基又は2-スルファモイルエチル基、又はアミノ-カルボキシ低級アルキル基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエチル基である。

官能基又は変形官能基で置換された低級アルキル基は、部分式(A)：



〔式中nは1~4の整数を表し、Rは水素、低級アルキル基、塩の形で存在するスルホ基、又はアシル基を表し、R<sub>0</sub>は水素又は低級アルキル基を表すか、又は塩基はヘテロ環の構成成分であり、R及びR<sub>0</sub>は一緒に、場合により酸素、硫黄、>NH又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換された窒素で遮断されたアルキレン基を表す〕を有する。

基-(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-は直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、例えばメチレン基、1,2-エチレン基、1,3-プロピレン基又は1,4-ブチレン

(61)

基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、例えば2-アセトキシエチル基、ハロゲン低級アルキル基、例えばクロロメチル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、4-クロロブチル基又は2-ブromoエチル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば2-メチルチオエチル基又は2-エチルチオエチル基、アミノカルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば2-(2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-エチル基、ベンゾイル低級アルキル基、例えばベンゾイルメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、例えばエトキシカルボニルメチル基又は2-エトキシカルボニルエチル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノ-又は2-シアノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又は2-スルホエチル基、スルファモイル低級アルキル基、例えばスル

(60)

基、更に1,1-エチレン基、1,1-プロピレン基、1,2-プロピレン基、1,1-ブチレン基又は1,1-イソブチレン基である。

低級アルキル基Rは1~7個の炭素原子を有し、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基又はn-ヘプチル基である。

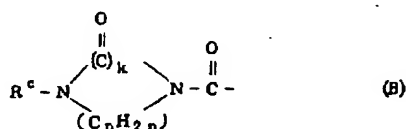
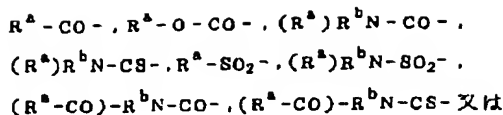
塩の形で存在するスルホ基Rは例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、又はアンモニウム塩として存在するスルホ基である。

アシル基Rは19個以下の炭素原子を有し、カルボン酸、炭酸の半エステル、カルバミン酸、置換カルバミン酸、チオカルバミン酸、置換チオカルバミン酸、スルホン酸、アミドスルホン酸、置換アミドスルホン酸のアシル基Rであるか、又はアシルカルバモイル基又はアシルチオカルバモイル基である。

このようなアシル基Rは例えば部分式：

以下余白

(62)



[式中nは1～4の整数、好ましくは2を表し、  
kは1又は2であり、R<sup>a</sup>又はR<sup>b</sup>はそれぞれ独立  
に水素、18個以下、好ましくは10個以下の炭  
素原子を有し、未置換又は置換された、飽和又は  
不飽和、脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族炭化水  
素基、18個以下、好ましくは10個以下の炭素  
原子を有し、未置換又は置換された芳香族又は芳  
香-脂肪族炭化水素基、又は未置換又は置換ヘテ  
ロサイクリル基又はヘテロサイクリル低級アルキ  
ル基を表し、R<sup>c</sup>は水素、低級アルキル基、ヒドロ  
キシ基、ハロゲン、カルボキシ基、低級アルコ  
キシ基若しくはアミノ基で置換された低級アルキ

( 63 )

キシカルボニル基、アミド化カルボキシ基、例えばカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、塩の形で存在するスルホ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、例えばアセチルアミノ基、低級アルキルアミノ基、例えばメチルアミノ基又はエチルアミノ基、又は少低級アルキルアミノ基、例えばジメチルアミノ基である。

低級アルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は7個以下の炭素原子を含み、例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基又は $n$ -ヘプチル基である。

置換低級アルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は特に置換されたメチル基、エチル基又はプロピル基であり、その際置換基は、可能な場合には低級アルキル基の1位より高い位階に存在するのが好ましい。

置換低級アルキル基 $R^A$ 又は $R^B$ は、例えばヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基又は3-ヒドロキシプロピル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例

ル基、低級アルケニル基、低級アルカノイル基、  
低級アルカンシルホニル基又はスルファモイル基  
を表す]を有する。

飽和又は不飽和の脂肪族、脂環式又は脂環式-脂肪族炭化水素基  $R^a$  又は  $R^b$  は例えば低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルキル低級アルケニル基又はシクロアルケニル低級アルキル基である。

この種の基  $R^a$  又は  $R^b$  の置換基は例えばヒドロキシ基、エーテル化若しくはエステル化ヒドロキシ基、例えば低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はエトキシ基、低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、塩の形で存在するヒドロキシスルホンルオキシ基又はハロゲン、例えば塩素、エーテル化メルカプト基、例えば低級アルキルチオ基、例えばメチルチオ基、カルボキシ基、エステル化カルボキシ基、例えば低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基又はエト

( 6 4 )

又は低級アルコキシメチル基、低級アルコシエ  
 チル基又は低級アルコキシプロピル基、例えばメ  
 トキシメチル基、2-メトキシエチル基又は3-  
 メトキシプロピル基、低級アルカノイルオキシ低  
 級アルキル基、例えば低級アルカノイルオキシメ  
 チル基、低級アルカノイルオキシエチル基又は低  
 級アルカノイルオキシプロピル基、例えばアセト  
 キシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、2-  
 アセトキシエチル基又は3-アセトキシプロピ  
 ル基、ハロゲン低級アルキル基、例えばハロゲノ  
 メチル基、ハロゲノエチル基又はハロゲノプロピ  
 ル基、例えば2-クロロエチル基、2-プロモエ  
 チル基、3-クロロプロピル基又は3-プロモプ  
 ロピル基、塩の形で、例えばアルカリ金属塩、例  
 えばナトリウム塩、又はアンモニウム塩として存  
 在するヒドロキシスルホニルオキシ低級アルキル  
 基、例えばヒドロキシスルホニルオキシメチル基、  
 2-ヒドロキシスルホニルエチル基又は3-ヒド  
 ロキシスルホニルプロピル基、低級アルキルチオ  
 低級アルキル基、例えばメチルチオメチル基、2-

( 66 )

メチルチオエテル基、2-メチルチオプロピル基又はtert-ブチルチオメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエテル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、例えば低級アルコキシカルボニルメチル基又は低級アルコキシカルボニルエテル基、例えばメトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエテル基、エトキシカルボニルメチル基又は2-エトキシカルボニルエテル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基又は2-カルバモイルエテル基、低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、例えばメチルカルバモイルメチル基、ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、例えばジメチルカルバモイルメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は2-シアノエテル基、塩の形、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、又はアンモニウム塩として存在するスルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、2-スルホエテル基又は3-スルホプロピル基、アミノ低級アル

(67)

シクロアルケニル基 $R^a$ 又は $R^b$ は3~7個の炭素原子を有し、例えばシクロヘキセニル基、例えば1-シクロヘキセニル基、又はシクロヘキサジエニル基、例えば1,4-シクロヘキサジエニル基である。

シクロアルキル低級アルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は4~9個の炭素原子を含み、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基又はシクロヘキシルメチル基である。

シクロアルキル低級アルケニル基 $R^a$ 又は $R^b$ は4~9個の炭素原子を含み、例えばシクロヘキシルビニル基又はシクロヘキシルアリル基である。

シクロアルケニル低級アルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は4~9個の炭素原子を含み、例えば1-シクロヘキセニルメチル基又は1,4-シクロヘキサジエニルメチル基である。

芳香族又は芳香-脂肪族炭化水素基 $R^a$ 又は $R^b$ は例えばフェニル基、フェニル低級アルキル基、例えばベンジル基、2-フェニルエテル基、ジフェニルメチル基又はトリチル基又はフェニル低級

(69)

アルキル基、例えばアミノメチル基又は2-アミノエテル基、低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、例えばアセチルアミノメチル基又は2-アセチルアミノエテル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばメチルアミノメチル基又は2-メチルアミノエテル基、又はジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばジメチルアミノメチル基又は2-ジメチルアミノエテル基である。

低級アルケニル基 $R^a$ 又は $R^b$ は2~7個、特に2~4個の炭素原子を有し、例えばビニル基、アリル基又は2-又は3-ブテニル基である。置換低級アルケニル基 $R^a$ 又は $R^b$ は、置換低級アルキル基と同じ置換基で置換されていてよい。

低級アルキニル基 $R^a$ 又は $R^b$ は2~7個、特に2~4個の炭素原子を有し、例えばエチニル基、1-プロピニル基又は2-プロピニル基である。

シクロアルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は3~7個の炭素原子を有し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。

(68)

アルケニル基、例えば3-フェニルアリル基である。

フェニル基、並びにフェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基は、フェニル基のところで、例えば低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はハロゲン、例えば弗素又は塩素、更にニトロ基又はアミノ基で置換されていてよい。置換フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基 $R^a$ 又は $R^b$ において、低級アルキル基はフェニル基に対して $\alpha$ -位で、例えばヒドロキシ基、ヒドロキシスルホニルオキシ基、カルボキシ基、スルホ基又はアミノ基で置換されていてよい。

ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ は10個以下の炭素原子及び4個以下の、窒素、酸素又は硫黄からなるヘテロ原子を含み、例えば芳香族環式の5員又は6員アザー、チア-、オキサ-、オキサアザー、チアアザー、ジアザー、チア-、ジアザー、トリアザー又はテトラアザサイクリル基である。ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ は例えばピリジル

(70)



基、例えば2-又は4-ピリジル基、チエニル基、  
例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、例え  
ば2-又は3-フリル基、オキサゾリル基、例え  
ば2-オキサゾリル基、チアゾリル基、例えば2-  
チアゾリル基、イソチアゾリル基、例えば2-  
又は4-イソチアゾリル基、ピリミジル基、例え  
ば4-又は5-ピリミジル基、チアジアゾリル基、  
例えば1, 2, 4-チアジアゾリル-3-イル基、  
1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル基又は1,  
2, 4-チアジアゾール-3-イル基、トリアゾ  
リル基、例えば3-トリアゾリル基、又はテトラ  
ゾリル基、例えば1-又は5-テトラゾリル基で  
ある。

ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ の置換基は、ヘ  
テロサイクリル基 $R_2$ に関して先に挙げた置換基  
と同じものである。

ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ は好ましくはピ  
リジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエ  
ニル基、例えば2-又は3-チエニル基、フリル  
基、例えば2-又は3-フリル基、アミノオキサ

(71)

ズ基、例えば2-又は4-ピリジル基、チエニル基、  
例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、例え  
ば2-又は3-フリル基、オキサゾリル基、例え  
ば2-オキサゾリル基、チアゾリル基、例えば2-  
チアゾリル基、イソチアゾリル基、例えば2-  
又は4-イソチアゾリル基、ピリミジル基、例え  
ば4-又は5-ピリミジル基、チアジアゾリル基、  
例えば1, 2, 4-チアジアゾリル-3-イル基、  
1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル基又は1,  
2, 4-チアジアゾール-3-イル基、トリアゾ  
リル基、例えば3-トリアゾリル基、又はテトラ  
ゾリル基、例えば1-又は5-テトラゾリル基で  
ある。

ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ の置換基は、ヘ  
テロサイクリル基 $R_2$ に関して先に挙げた置換基  
と同じものである。

ヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ は好ましくはピ  
リジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエ  
ニル基、例えば2-又は3-チエニル基、フリル  
基、例えば2-又は3-フリル基、アミノオキサ

(73)

ズ基、例えば2-アミノ-4-オキサゾリル  
基、アミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-  
チアゾリル基、ヒドロキシピリミジル基、例え  
ば2, 6-ジヒドロキシ-1, 3-ピリミド-4-  
イル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-  
アミノ-1, 2, 4-チアジアゾリル-3-イル  
基、ヒドロキシチアジアゾリル基、例えば4-ヒ  
ドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾリル-3-イ  
ル基、及びアミノトリアゾリル基、例えば5-ア  
ミノ-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基で  
ある。

ヘテロサイクリル低級アルキル基 $R^a$ 又は $R^b$ は  
例えば、前記のヘテロサイクリル基 $R^a$ 又は $R^b$ で  
置換された低級アルキル基、例えばメチル基、例  
えばテトラゾリル低級アルキル基、例えば1H-  
テトラゾール-5-イルメチル基又はアミノチア  
ゾリル低級アルキル基、例えば2-アミノ-1,  
3-チアゾール-4-イルメチル基である。

$R^a$ 又は $R^b$ は特に水素、低級アルキル基、例え  
ばメチル基又はエチル基、又はヒドロキシ基、低

(72)

2, 5-チアゾリル-3-イル基、テトラゾリル  
低級アルキル基、例えばテトラゾリル-5-イル  
メチル基、又はアミノチアゾリル低級アルキル基、  
例えば2-アミノ-1, 3-チアゾール-4-イ  
ルメチル基である。

アシル基 $R$ は、好ましくはカルボン酸のアシル  
基、例えば低級アルカノイル基、例えばホルミル  
基又はアセチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキ  
シ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば臭素、  
カルボキシ基、シアノ基又はアミノ基で置換され  
た低級アルカノイル基、例えば、 $\alpha$ -ヒドロキシ  
プロピオニル基、メトキシアセチル基、プロモア  
セチル基、カルボキシアセチル基、シアノアセチ  
ル基又はグリシル基、低級アルケノイル基、例え  
ばアクリロイル基、低級アルキノイル基、例えば  
プロピオロイル基、シクロアルキルカルボニル基、  
例えばシクロプロピルカルボニル基、ベンゾイル  
基、4-アミノベンゾイル基、4-低級アルカノ  
イルアミノベンゾイル基、例えば4-アセチルア  
ミノベンゾイル基、4-シアノベンゾイル基、4-

(74)

ニトロベンゾイル基又は3,4-ジニトロベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、例えばニコチノイル基又はイソニコチノイル基、フロイル基、例えば2-フロイル基、チエニルカルボニル基、例えば2-チエニルカルボニル基、ヒドロキシピリミジルカルボニル基、例えば2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニル基、ヒドロキシチアジアゾリルカルボニル基、例えば4-ヒドロキシ1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルボニル基、テトラゾリル低級アルカノイル基、例えば2-テトラゾール-5-イルアセチル基又はアミノチアゾリル低級アルカノイル基、例えば2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチル基、炭酸の半エステルのアシル基、例えば低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基又はイソプロポキシカルボニル基、カルボキシ基及びアミノ基で置換された低級アルカノイルオキシ基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニル、又はベンゾイルオキシカルボニル基、置換カルバミン酸

(75)

低級アルキルスルホニル-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-メチルスルホニル-1-ピペラジノカルボニル基である。

低級アルキル基 $R^a$ は例えばメチル基又はエチル基である。

ヒドロキシ基、ハロゲン、カルボキシ基、低級アルコキシ基又はアミノ基で置換された低級アルキル基 $R^a$ は例えばヒドロキシメチル基、1-又は2-ヒドロキシエチル基、クロロエチル基、トリクロロエチル基、カルボキシメチル基、メトキシメチル基、アミノメチル基又は2-アミノエチル基である。

低級アルケニル基 $R^a$ は例えばビニル基、アリル基又は1-イソプテニル基である。

低級アルカノイル基 $R^a$ は例えばアセチル基である。

低級アルカンスルホニル基 $R^a$ は例えばメタンスルホニル基又はエタンスルホニル基である。

$R^a$ は好ましくは水素、低級アルキル基、例えばエチル基、又は低級アルカンスルホニル基、例

(77)

のアシル基、例えば低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基又はアニリノカルボニル基、置換チオカルバミン酸のアシル基、例えば低級アルキルチオカルバモイル基、例えばメチルチオカルバモイル基、置換スルホン酸のアシル基、例えば低級アルカンスルホニル基、例えばメタンスルホニル基、ハロゲン、例えば非素で置換された低級アルカンスルホニル基、例えばジフルオロメタンスルホニル基、ペンセンズルホニル基、4-ニトロペンセンズルホニル基、2,4-ジニトロペンセンズルホニル基、アミノペンセンズルホニル基、例えば4-アミノペンセンズルホニル基、アシルカルバモイル基、例えばベンゾイルカルバモイル基又はフロイルカルバモイル基、アシルチオカルバモイル基、例えばベンゾイルチオカルバモイル基またはフロイルチオカルバモイル基、2-オキソ-1-イミダゾリジノカルボニル基、4-低級アルキル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、及び4-

(76)

又はメタンスルホニル基である。

低級アルキル基 $R^a$ は例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基又はtert-ブチル基である。

置換がヘテロ環の構成成分である部分式(A)の基において、 $R$ 及び $R^a$ はアルキレン基、例えばエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基又はヘキシレン基であり、これらは場合により酸素、硫黄、 $>NH$ 又は低級アルキル基、例えばメチル基で置換された置換で遮断されている。このようなヘテロ環は炭素原子のところで1個又は2個のヒドロキシ基又はオキシ基で置換されていてよく、例えば1-アジリジニル基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1H-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゼピニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基及び好ましくは1-ピペラジニル基又は4-メチル-1-ピペラジニル基である。

部分式(A)の好ましい基は例えば、2-アミノエチル基、2-低級アルキルアミノエチル基、例

(78)

ば2-メチルアミノエチル基又は2-n-ヘキシルアミノエチル基、2-ジ低級アルキルアミノエチル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基又は2-ジエーロ-ヘキシルアミノエチル基、2-スルホアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ホルミルアミノエチル基又は2-アセチルアミノエチル基、2-低級アルコキシ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-メトキシアセチルアミノエチル基、2-ハロゲン低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ブromoアセチルアミノエチル基、2-( $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-グリニルアミノエチル基、2-(3-アミノ-3-カルボキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-アクリロイルアミノエチル基、2-プロピオイルアミノエチル基、2-シクロプロピルカルボニルアミノエチル基、2-ベンゾイルアミノエチル基、2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-アセチルアミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-シアノベンゾイル

(79)

カルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルカルバモイルアミノエチル基、例えば2-メチルカルバモイルアミノエチル基、2-アニリノカルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルチオカルバモイルアミノエチル基、2-メチルチオカルバモイルアミノエチル基、2-低級アルカンスルホンアミノエチル基、例えば2-メタンスルホンアミノエチル基、2-ハロゲンメタンスルホンアミノエチル基、例えば2-ジフルオロメタンスルホンアミノエチル基、2-シアノメタンスルホンアミノエチル基、2-ベンゼンスルホンアミノエチル基、2-(4-ニトロベンゼンスルホンアミノ)-エチル基、2-(3,4-ジニトロベンゼンスルホンアミノ)-エチル基、2-ベンゾイルカルバモイルアミノエチル基、2-(2-フロイルカルバモイルアミノ)-エチル基、2-(2-オキソ-1-イミダゾリジノカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基及び2-(4-メチルスルホニ

(81)

アミノ)-エチル基、2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(3,4-ジニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-マンテロイルアミノエチル基、2-フェニルグリニルアミノエチル基、2-ニコチノイルアミノエチル基、2-イソニコチノイルアミノエチル基、2-(2-フロイルアミノ)-エチル基、2-(2-チエニルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-ヒドロキシ1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2-テトラゾール-1-イルアセチルアミノ)-エチル基、2-[2-(2-アミノ-1,4-チアゾール-4-イル)-アセチルアミノ]-エチル基、2-低級アルコキシカルボニルアミノエチル基、例えば2-メトキシカルボニルアミノエチル基又は2-イソプロポキシカルボニルアミノエチル基又は2-(2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニルアミノ)-エチル基、2-ベンゾイルオキシ

(80)

ルピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基である。

不飽和脂肪族炭化水素基 $R_5$ は例えば炭素原子数2~5個の低級アルケニル基、例えばビニル基又はアリル基である。

飽和脂環式炭化水素基 $R_5$ は例えば炭素原子数3~8個、特に3~6個のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。

以下余白

不飽和脂環式炭化水素基 R<sub>1</sub> は例えば炭素原子数 5 個又は 6 個のシクロアルケニル基、例えば 1 - シクロヘキセニル基又は 1, 4 - シクロヘキサジエニル基である。

芳香族炭化水素基 R<sub>2</sub> は例えばフェニル基又はナフテル基であり、下記の基で置換されてよい。即ち、アルキル基、例えばドデシル基又は低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばトリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、エーテル化ヒドロキシ基、例えば低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はウトキシ基、エステル化ヒドロキシ基、例えば低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、又はハロゲン、例えば塩素、又は低級アルコキシカルボニルオキシ基、例えばエトキシカルボニルオキシ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、例えばジメチルアミノ基、低級アルキルアミノ基、例えばメチルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、例えばホルミルアミノ基又はアセチルアミノ基、ジ低級アルキルアミノメチレンアミノ基、例

(83)

例えばジメチルアミノメチレンアミノ基、ヒドラジノ基、カルバゾ基、チオカルバモイルヒドラジノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、例えばニトキシカルボニルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基又はエステル化カルボキシル基、例えばメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基で置換されていてもよい。

芳香族炭化水素基 R<sub>2</sub> は好ましくは、フェニル基、ナフテル基、4 - アルキルフェニル基、例えば 4 - ドデシルフェニル基、4 - 低級アルキルフェニル基、例えば 4 - メチルフェニル、3 - ハロゲン化アルキルフェニル基、例えば 3 - トリフルオロメチルフェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - 低級アルカノイルアミノフェニル基、例えば 4 - ホルミルアミノフェニル基又は 4 - アセチルアミノフェニル基、4 - ジ低級アルキルアミノメチレンアミノフェニル基、例えば 4 - ジメチルアミノメチレンアミノフェニル基、4 - ヒドラジノフェニル基、4 - カルバゾフェニル基、4 - チオカルバモイルヒドラジノ基、4 - 低級アルコキシ

(84)

ル基である。

ヘテロサイクリル基 R<sub>3</sub> は、例えば芳香族又は水素添加された、単環式又はベンゼン核と縮合したヘテロサイクリル基、例えば単環式芳香族 5 員又は 6 員アザ、チア、またはオキササイクリル基、例えばピリジル基、例えば 2 - , 3 - 又は 4 - ピリジル基、チエニル基、例えば 2 - 又は 3 - チエニル基、フリル基、例えば 2 - 又は 3 - フリル基、単環式芳香族 5 員又は 6 員ジアザサイクリル基、例えばイミダゾリル基、例えば 2 - イミダゾリル基又は 5 - イミダゾリル基、ピリミジル基、例えば 4 - 又は 5 - ピリミジル基、単環式芳香族 5 員チアジアザサイクリル基、例えばチアジアゾリル基、例えば 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基、水素添加された単環式 5 員オキササイクリル基、例えばテトラヒドロフリル基、例えば 3 - テトラヒドロフリル基、ベンゼン核と縮合したアザサイクリル基、例えばインドリル基、5 - インドリル基、ベンゼン核と縮合したジアザサイクリル基、例えばキノキサリニル基、例えば 7 -

(85)

芳香族炭化水素基 R<sub>2</sub> は、例えば前記芳香族基の 1 つ、例えばフェニル基で置換された前記脂肪族基、例えば低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、例えばベンジル基又はフェネチ

—796—

(86)

キノキサリニル基、又はインダゾリル基、例えば5-インダゾリル基、ベンゼン核と縮合したオキサアザサイクリル基、例えばベンゾオキサゾリル基、例えば5-ベンゾオキサゾリル基、又はベンゼン核と縮合したチアアザサイクリル基、例えばベンゾチアゾリル基、2-, 5-又は6-ベンゾチアゾリル基である。

ヘテロサイクリル基R<sub>1</sub>の置換基は、例えばオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、例えば塩素、低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシカルボニル基、例えばエトキシカルボニル基、低級アルカノイルアミノ基、例えばアセチルアミノ基又はN-低級アルキルウレイド基、例えばN-メチルウレイド基である。

置換ヘテロサイクリル基R<sub>2</sub>は、例えば低級アルカノイルアミノピリジル基、例えば5-アセチルアミノピリド-2-イル基、低級アルキル-低級アルカノイルアミノ-低級アルコキシカルボニルチエニル基、例えば3-メチル-4-エトキシカルボニル-5-アセチルアミノチエニ-2-イ

(87)

アザ-, ジアザ-, チアジアザ-, トリアザ-又はテトラアザサイクリル基、例えばピリジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエニル基、例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、例えば2-又は3-フリル基、チアゾリル基、例えば2-チアゾリル基、イソチアゾリル基、例えば2-又は4-イソチアゾリル基、ピリミジル基、例えば4-又は5-ピリミジル基、チアジアゾリル基、例えば1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル基又は1, 3, 4-チアジアゾール-3-イル基、トリアゾリル基、例えば3-トリアゾリル基、又はテトラゾリル基、例えば1-又は5-テトラゾリル基である。

ヘテロサイクリル基R<sub>3</sub>の置換基は、ヘテロサイクリルチオ基R<sub>4</sub>に関して先に挙げた置換基と同じものである。

ヘテロサイクリル基R<sub>5</sub>は、好ましくはピリジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエニル基、例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、

(88)

ル基、低級アルキルイミダゾリル基、例えば1-メチルイミダゾリル-5-イル基、ジヒドロキシピリミジル、例えば2, 4-ジヒドロキシピリミド-5-イル基、低級アルカノイルアミノチアジアゾリル基、例えば2-アセチルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、低級アルキルウレイドチアジアゾリル基、例えば2-メチルアミノカルボニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、低級アルキルインドリル基、例えば2-メチルインドール-5-イル基、ジヒドロキシキノキサリニル基、2, 3-ジヒドロキシキノキサリン-7-イル基、ヒドロキシインダゾリル基、例えば3-ヒドロキシインダゾール-5-イル基、ヒドロキシクロベンゾオキサゾリル基、例えば2-ヒドロキシ-6-クロベンゾオキサゾール-5-イル基、又はアミノベンゾチアゾリル基、例えば2-アミノベンゾチアゾール-6-イル基である。

ヘテロサイクリル基R<sub>6</sub>は、例えば芳香族単環式の5員又は6員アザ-, チア-, オキサ-, チ

(89)

例えば2-又は3-フリル基、アミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基、ヒドロキシピリミジル基、例えば2, 6-ジヒドロキシ-1, 3-ピリミド-4-イル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基、ヒドロキシチアジアゾリル基、例えば4-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル基、又はアミノトリアゾリル基、例えば5-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である。

ヘテロサイクリル-脂肪族基R<sub>7</sub>は、例えば前記のヘテロサイクリル基R<sub>8</sub>で置換された低級アルキル基、例えばメチル基、例えばテトラゾリル低級アルキル基、例えば1H-テトラゾール-5-イルメチル基又はアミノチアゾリル低級アルキル基、例えば2-アミノ-1, 3-チアゾール-4-イルメチル基である。

式(I)の化合物中に存在する官能基、特にカルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基は、場合により、ベニシリン化学、セフテロスポ

(90)

リン化学及びペプチド化学に通常使用されるような保護基（常用の保護基）で保護される。

このような保護基による官能基の保護、保護基自体及びその離脱反応は、例えばプレナム・プレス（Plenum Press: ロンドン及びニューヨーク）1973年発行の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（Protective Groups in Organic Chemistry）」、ウィリー（Wiley: ニューヨーク）1974年発行の「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（Protective Groups in Organic Chemistry）」、アカデミック・プレス（Academic Press: ロンドン及びニューヨーク）1965年発行のシュレーダー（Schroeder）及びリュブケ（Lubke）著「ザ・ペプタイズ（The Peptides）」1巻、及びゲオルク・ティーメ・フェルラー（Georg Thieme Verlag: シュトゥットガルト）1974年発行のフーベン・ワイル（Houben-Weyl）「メトードン・アル・オルガニッセン・ヘミー（Methoden

(91)

キシカルボニル基（アリアル基は未置換であるか又は低級アルキル基、例えばtert-低級アルキル基、例えばtert-ブトキシ基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、例えば塩素、及び／又はニトロ基で1個、2個又は3個置換されたフェニル基である）、例えばベンジルオキシカルボニル基、前記置換基で置換されたベンジルオキシカルボニル基、例えば4-ニトロベンジルオキシカルボニル基又は4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基又は前記置換基で置換されたジフェニルメトキシカルボニル基、例えばジ-(4-メトキシフェニル)-メトキシカルボニル基である。

低級アルキル基の1-位又は2-位で適当な置換基で置換されている低級アルキル基でエステル化されている、保護されたカルボキシ基は、例えば1-低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシメトキシカルボニル基、1-メトキシエトキシカルボニル基又は1-エトキ

(93)

der organischen Chemie) 第4版15/1巻に記載されている。

このような保護基は、緩やかな条件下に、即ち、不所望な副反応が殆ど又は全く起こらない条件下に、例えば加溶媒分解、還元、光分解又は生理学的条件下に容易に脱離することができる。

カルボキシ基、例えばカルボキシ基R<sub>1</sub>、更にR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>中に存在せるカルボキシ基は、通常、エステル化された形で保護され、この場合エステル基は緩やかな条件下に分解される。エステル化された形で保護されたカルボキシ基は、特に、低級アルキル基の1-位で分枝しているか、又は低級アルキル基の1-位又は2-位で適当な置換基で置換されている低級アルキル基でエステル化されている。

低級アルキル基の1-位で分枝している低級アルキル基でエステル化されている、保護されたカルボキシ基は、例えばtert-低級アルコキシカルボニル基、例えばtert-ブトキシカルボニル基、1個又は2個のアリアル基を有するアリアルメト

(92)

キシカルボニル基、1-低級アルキルチオ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-メチルチオメトキシカルボニル基又は1-エチルチオエトキシカルボニル基、アロイルメトキシカルボニル基、例えばフェナシロキシカルボニル基及び2-ハロゲン低級アルコキシカルボニル基、例えば2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-ブromoエトキシカルボニル基又は2-ヨードエトキシカルボニル基である。

カルボキシ基を有機シリルオキシカルボニル基として保護することもできる。有機シリルオキシカルボニル基は、例えばトリ低級アルキルシリルオキシカルボニル基、例えばトリメチルシリルオキシカルボニル基である。シリルオキシカルボニル基の珪素原子は、2個の低級アルキル基、例えばメチル基及び式(I)の第二の分子のカルボキシ基又はアミノ基で置換されていてもよい。このような保護基を有する化合物は、例えばシリル化剤としてジメチルクロシランを使用して製造することができる。

(94)

保護されたカルボキシ基は、好ましくはtert-低級アルコキシカルボニル基、例えばtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基又はジフェニルメトキシカルボニル基である。

アミノ基、例えばR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>又R<sub>3</sub>中に存在するアミノ基は、例えば容易に分解しうるアシルアミノ基、アリアルメチルアミノ基、エーテル化メルカプトアミノ基、1-アシル低級アルク-1-エン-2-イルアミノ基又はシリルアミノ基の形で保護することができる。

容易に分解しうるアシルアミノ基において、アシル基は例えば炭素原子数10個以下の有機カルボン酸のアシル基、特に未置換又は例えばハロゲン若しくはアリアル基で置換された低級アルカンカルボン酸、又は未置換又は例えばハロゲン、低級アルコキシ若しくはニトロ基で置換された安息香酸又は炭酸半エステルのアシル基である。この種のアシル基は、例えば低級アルカノイル基、例えばホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基、

(95)

び／又はニトロ基で1個、2個又は3個置換されたフェニル基である)、例えばジフェニルメトキシカルボニル基、例えばジ-(4-メトキシフェニル)-メトキシカルボニル基である。

1-位又は2-位が適当な置換基で置換されている低級アルコキシカルボニル基は、例えばアロイルメトキシカルボニル基、例えばフェナシルオキシカルボニル基、2-ハロゲン低級アルコキシカルボニル基、例えば2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-ブロモエトキシカルボニル基又は2-ヨードエトキシカルボニル基、又は2-(トリ置換シリル)-エトキシカルボニル基(シリル基は有機基、例えば低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル基で置換されている)、例えば2-トリ低級アルキルシリルエトキシカルボニル基、例えば2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基又は2-(ジ-n-ブチルメチルシリル)-エトキシカルボニル基、又は2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基である。

(97)

ハロゲン低級アルカノイル基、例えば2-ハロゲンアセチル基、特に2-クロロ-、2-ブロモ-、2-ヨード-、2,2,2-トリフルオロ-又は2,2,2-トリクロロアセチル基、ベンゾイル基又は例えばハロゲン、例えば塩素、低級アルコキシ若しくはニトロ基で置換されたベンゾイル基、例えばベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基又は4-ニトロベンゾイル基、又は低級アルキル基の1-位で分枝しているか、又は1-位又は2-位で適当な置換基で置換された低級アルコキシカルボニル基である。

低級アルキル基の1-位で分枝している低級アルコキシカルボニル基は、例えばtert-低級アルコキシカルボニル基、例えばtert-ブトキシカルボニル基、1個または2個のアリアル基を有するアリアルメトキシカルボニル基(アリアル基は好ましくは、未置換であるか又は例えば低級アルキル基、例えばtert-低級アルキル基、例えばtert-ブトキシ基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、例えば塩素、及

(96)

アリアルメチルアミノ基は、例えばモノ-、ジ-又は特にトリフェニルメチルアミノ基である。アリアルメチルアミノ基は、例えばベンジルアミノ基、ジフェニルメチルアミノ基及び特にトリチルアミノ基である。

エーテル化されたメルカプトアミノ基中のエーテル化メルカプト基は、特にアリアルチオ基、例えば4-ニトロフェニルチオ基である。

1-アシル低級アルク-1-エン-2-アミノ基中のアシル基は、例えば低級アルカンカルボン酸又は炭酸低級アルキル半エステルのアシル基である。この種のアミノ保護基は、特に1-低級アルカノイルプロパ-1-エン-2-イル基、例えば1-アセチルプロパ-1-エン-2-イル基、又は1-低級アルコキシカルボニルプロパ-1-エン-2-イル基、例えば1-エトキシカルボニルプロパ-1-エン-2-イル基である。

シリルアミノ基は、例えばトリ低級アルキルシリルアミノ基、例えばトリメチルシリルアミノ基である。シリルアミノ基の珪素原子は、2個の低

(98)

般アルキル基、例えばメチル基及び式(I)の第二の分子のカルボキシ基又はアミノ基で置換されていてもよい。このような保護基を有する化合物は、例えばシリル化剤としてジメチルクロロシランを使用して製造することができる。

アミノ基をプロトン化した形で保護することもできる。陰イオンとしては、特に強無機酸、例えばハロゲン水素酸の陰イオン、例えば塩素陰イオン又は臭素陰イオン、又は有機スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸の陰イオンが適当である。

保護されたアミノ基は、好ましくはtert-ブトキシカルボニルアミノ(BOC)基、4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基、ジフェニルメトキシカルボニルアミノ基、2-ハロゲン低級アルコキシカルボニルアミノ基、例えば2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ基、トリメチルアミノ基及びホルミルアミノ基である。

ヒドロキシ基、例えばR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>に存在するヒドロキシ基は、例えばアシル基、例えば

(99)

ル基又はジフェニルメチル基であり、前記フェニル基は例えばハロゲン、例えば塩素、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、及び/又はニトロ基で置換されていてよい。

スルホ基、例えばR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>に存在するスルホ基は、tert-低級アルキル基、例えばtert-ブチル基、又はシリル基、例えばトリ低級アルキルシリル基で保護されているのが好ましい。スルホ基は例えばカルボキシ保護基によって保護されていてよい。

塩は、特に、式(I)の化合物の医薬に許容或いは使用しうる無毒性塩である。

このような塩は、例えば、式(I)の化合物中に存在する酸性基、例えばカルボキシ基又はスルホ基から形成され、特に金属塩又はアンモニウム塩、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩、及びアンモニア又は適当な有機アミンで形成されるアンモニウム塩であり、この場合塩形成には特に脂肪族、脂環式、脂環式

(101)

ハロゲンで置換された低級アルカノイル基、2,2-ジクロロアセチル基、又は特に保護されたアミノ基について挙げた炭酸半エステルのアシル基で保護されていてよい。好ましいヒドロキシ基保護基は例えば2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、前記置換基を有するシリル基、例えばトリメチルシリル基又はジメチル-n-ブチルシリル基、更に容易に脱離しうるエーテル化基、例えばtert-低級アルキル基、例えばtert-ブチル基、2-オキサ-又は2-チア脂肪族又は脂環式炭化水素基、例えば1-低級アルコキシ低級アルキル基又は1-低級アルキルチオ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-メチルチオメチル基、1-メチルチオエチル基、又は5~7個の環原子を有する2-オキサ-又は2-チアシクロアルキル基、例えば2-テトラヒドロフリル基又は2-テトラヒドロピラニル基、又は対応するチア類縁体、及び1-フェニル低級アルキル基、例えばベンジ

(100)

脂肪族又は芳香脂肪族一級、二級又は三級モノ-、ジ-又はポリアミン、並びにヘテロ環式塩基が挙げられる。このような塩基は、例えば低級アルキルアミン、ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、カルボン酸の塩基性脂肪族エステル、例えば4-アミノ安息香酸-2-ジエチルジアミノエチルエステル、低級アルキレンアミン、例えば1-エチルピペリジン、シクロアルキルアミン、例えばジシクロヘキシルアミン、又はベンジルアミン、例えばN,N'-ジベンジリエチレンジアミン、更にピリジン形の塩基、例えばピリジン、コリジン又はキノリンである。

式(I)の化合物中に存在する塩基性基、例えばアミノ基は、例えば無機酸、例えば塩酸、硫酸又は硝酸、又は適当な有機カルボン酸又はスルホン酸、例えばトリフルオロ酢酸、並びにアミノ酸、例えばアルギニン及びリジンと酸付加塩を形成することができる。

(102)



式(I)の化合物に数個の酸性基、例えば2個のカルボキシル基、又は数個の塩基性基、例えば2個のアミノ基が存在する場合には、モノ-又はポリ塩を形成することができる。式(I)の化合物が少なくとも1個の酸性基、例えばカルボキシル基 $R_1$ 及び $R_2$ 、又は $R_3$ 中の少なくとも1個のアミノ基を有する場合、これらの化合物は分子内塩の形、例えば双性イオン形で存在することができる。式(I)の化合物において、1個の酸性基及び1個の塩基性基が分子内塩の形で存在し、付加的な酸性基及び/又は塩基性基が例えば酸付加塩及び塩基付加塩として存在してもよい。

単離又は精製のため、医薬に不適当な塩を使用することもできる。治療用には医薬に使用しうる無毒性塩だけが使用され、従って無毒性塩が好ましい。

官能基が遊離の形で存在し、カルボキシル基が場合により生理的に分解されうるエステル化された形で存在する式(I)の化合物及びその医薬に使用しうる無毒性塩は、有用に抗生活性物質であり、

(103)

ジェンス(*Clostridium perfringens*)に対して約0.001~64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最小濃度で有効である。生体内では、本発明の化合物はマウスに皮下投与した際、例えば球菌、例えば黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)による全身感染に対して約3 $\text{mg}/\text{kg}$ ~約100 $\text{mg}/\text{kg}$ の投与範囲で、また腸内細菌、例えば大腸菌(*Escherichia coli*)、モルガン菌(*Proteus morganii*)又は緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)による全身感染に対して約0.1 $\text{mg}/\text{kg}$ ~約100 $\text{mg}/\text{kg}$ の投与範囲で有効である。

下記の試験報告では、選択した化合物に基づいて式(I)の化合物の効果を示す。

#### 試験報告

##### 1. 試験化合物:

下記の化合物について、抗生活性を試験した。

1. 3-メトキシ-7 $\beta$ -[(2R, 8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリ

(105)

特に抗菌性抗生物質として使用することができる。

これらの化合物は、例えば、試験管内で $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌株を含めて、グラム陽性及びグラム陰性微生物、例えば球菌、例えば黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎レンサ球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*)及び淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)に対して約0.001~32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最小濃度で、腸内細菌、例えば大腸菌(*Escherichia coli*)、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、プロテウス菌(*Proteus spp.*)、エンテロバクター・クロアカエ(*Enterobacter cloacae*)、セレイシア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)及び緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、並びに嫌気性グラム陽性及びグラム陰性細菌、例えばバクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)又はクロストリジウム・パーフリン

(104)

ウム塩(例16a)

2. 3-アセトキシメチル-7 $\beta$ -[(2R, 8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例13a)

3. 7 $\beta$ -[(2R, 8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例14a)

4. 3-(1-メチル-1H-チトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, 8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例15a)

5. 3-(1-カルボキシメチル-1H-チトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, 8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4

-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例18)

6. 3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例19)

7. 7β-[(2R,8)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例21a)

8. 2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例22a)

9. 3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノ

(107)

-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例28b)

14. 7β-[(2R,8)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例29a)

15. 7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例31a)

16. 7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例34a)

(109)

チアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸(例23a)

10. 3-アセトキシメチル-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例25a)

11. 7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例27a)

12. 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例28a)

13. 3-(1-メチル-1H-テトラゾール

(108)

17. 7β-[(2R,8)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例38a)

18. 7β-[(2R,8)-2-(2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸(例42a)

19. 7β-[(2R,8)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸(例43a)

20. 7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例44a)

21. 7β-[(2R,8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセ

トアミド〕-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩(例50a)

22. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例51a)

23. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-ニトロベンゾイルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例55a)

24. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例56a)

25. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イルカ

(111)

アミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例35a)

30. 7β-[ (2S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例8a)

31. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例33a)

32. 3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例39a)

33. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - (2-アミノチアゾ

(113)

ルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例58a)

26. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例24a)

27. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ブチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸(例30a)

28. 7β-[ (2S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例32a)

29. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロピオロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセト

(112)

ール-4-イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例40a)

34. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (5-イミダゾールスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例65a)

35. 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例67a)

36. 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩(例68a)

37. 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2

(114)

- シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド)  
- 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩  
(例 71 a)

38. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  -  
[(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
(例 72 a)

39. 3 - アセトキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 73 a)

40. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 75 a)

41. 3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール

(115)

3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 95)

45. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メタンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 103 a)

46. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - アミノベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 105 a)

47. 3 - アセトキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - アミノベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 106)

(117)

- 5 - イルチオメチル) - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 85 a)

42. 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 87 b)

43. 3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (例 90 a)

44. 3 - (1 - スルホメチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] -

(116)

## II. 実験:

A. 試験管内での試験化合物の抗生活性を、エリクソン (Ericsson, H. M.) 及びシェリス (Sherris, S. C.) 著 1971, Acta Path. Microb. Scand. B 部追補 217, 1~90 巻による寒天希釈法によって DST 寒天で測定した。観察された、試験微生物の成長をなお阻止する最小濃度を、試験化合物に関して、表 1 表にミリグラム/ミリリットル ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で記載する。

B. 雄の SPF, MF<sub>2</sub> マウスの全身感染に対する生体内での化学療法作用をツェック (Zek, O.) 等の方法 (1979, Drugs Exptl. Clin. Res. 5 巻 45~59 頁) により測定した。多数の微生物について観察された ED<sub>50</sub> 値を、経口投与 (p. o.) 又は皮下投与 (s. c.) した試験化合物に関して第 2 表にマウスの体重 1 kg 当たりの物質の回数で示す。

## III. 試験結果:

以下余白

第1表: 抗生活性 (試験管内)

試験化合物	最小抑制濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	大腸菌 205	肺炎桿菌 327	ネズミチフス菌 277	淋菌 1317/4
1	0.5	0.5	0.5	0.1
2	0.02	0.02	0.02	0.005
3	0.02	0.1	0.02	0.02
4	0.02	0.1	0.02	0.005
5	0.1	0.1	0.1	0.001
6	0.1	0.1	0.05	0.005
7	0.02	0.02	0.02	0.02
8	0.01	0.01	0.01	0.001
9	0.1	0.2	0.1	0.001
10	0.05	0.05	0.05	n. g.
11	0.01	0.01	0.01	0.005
12	0.05	0.05	0.05	0.002
13	0.005	0.01	0.01	0.001
14	0.02	0.05	0.02	0.001
15	0.01	0.05	0.01	0.01
16	0.05	0.05	0.02	0.01
17	0.5	0.5	0.2	0.002
18	0.01	0.01	0.01	0.01
19	0.05	0.05	0.02	n. g.
20	0.02	0.05	0.01	0.01
21	0.05	0.05	0.02	0.01
22	0.05	0.05	0.05	0.02
23	1.0	1.0	1.0	0.05
24	0.05	0.2	0.1	n. g.

(119)

第2表: 化学療法作用 (生体内)

試験化合物	ED <sub>50</sub> [ $\text{mg}/\text{kg}, \text{s.c.}/\text{p.o.}$ ] 又は [ $\text{mg}/\text{kg}, \text{s.c.}$ ]	
	黄色ブドウ球菌108	大腸菌 205
1	> 3.0	2.5/8.0
2	1.8	0.3/4.0
3	1.8	0.9/2.2
4	2.0	0.35/5.5
5	> 3.0	0.2/3.0
6	> 3.0	< 1
7	3.0	0.9/3
8	1.3	1.5/6
9	7	< 1/10
10	n. g.	< 1.0/6
11	> 3.0	0.35/1.6
12	1.5	0.87/7
13	1.4	0.35/3.5
14	3.0	1.8/10
15	8.5	2.0/7
16	1.0	1/4.8
17	4.3	1.8/3.0
18	7.8	0.45/2
19	> 3.0	6.0/10
20	> 3.0	0.8/8
21	> 10.0	2.0/9
23	5.5	2.5
24	9.0	2.5
25	> 10.0	1.0

(121)

第1表 (つづき)

試験化合物	最小抑制濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	大腸菌 205	肺炎桿菌 327	ネズミチフス菌 277	淋菌 1317/4
25	0.05	0.1	0.05	0.001
26	0.01	0.02	0.01	n. g.
27	0.05	0.05	0.05	n. g.
28	0.05	0.05	0.02	n. g.
29	0.05	0.05	0.05	0.01
30	0.02	0.02	0.01	0.005
31	0.01	0.01	0.01	n. g.
32	1	1	1	0.01
33	0.02	0.05	0.02	0.02
34	0.05	0.2	0.05	n. g.
35	0.5	1	0.5	0.01
36	0.05	0.1	0.05	0.01
37	0.02	0.05	0.05	0.002
38	0.01	0.02	0.01	0.002
39	0.01	0.02	0.01	0.002
40	0.005	0.01	0.005	0.001
41	0.05	0.05	0.05	0.002
42	0.01	0.01	0.01	0.002
43	0.01	0.05	0.05	0.002
44	0.1	0.05	0.1	0.001
45	0.02	0.02	0.01	0.002
46	0.01	0.05	0.02	0.002
47	0.05	0.1	0.05	0.005

(n. g. = 試験せず)

(120)

第2表 (つづき)

試験化合物	ED <sub>50</sub> [ $\text{mg}/\text{kg}, \text{s.c.}/\text{p.o.}$ ] 又は [ $\text{mg}/\text{kg}, \text{s.c.}$ ]	
	黄色ブドウ球菌108	大腸菌 205
26	> 3.0	0.5/3
27	> 3.0	7/2.5
28	6.0	2.2
29	4.4	< 1
30	3.0	0.6/2.3
31	2.2	1.5/8
32	1.0	3
33	2.0	< 1
34	> 3.0	1.0
35	1.0	2
36	3.0	n. g.
37	1.5	2/1.3
38	1.5	0.9/2.8
39	1.0	0.8/5.5
40	3	0.1/0.9
41	2.4	2/1.0
42	1.5	0.1/2.5
43	5.0	1/8
44	8.5	< 1
45	55/9.0	n. g.
46	9	< 1/1.4
47	5/10.0	2.8/3.0

(n. g. = 試験せず)

(122)

官能基が保護されている式(I)の化合物は、官能基が遊離の形で又は生理的に分解せらるる形で存在する式(I)の化合物を製造するための出発原料として使用する。

官能基が遊離の形又は生理的に分解せらるる保護された形で存在する式(I)の化合物及びその医薬に許容せらるる塩が主として、前記の作用を有し、前記目的で使用せらるるので、本発明は好ましくは、これらの化合物に関する。

以下余白

(123)

2-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基を表し、これらの基は低級アルキル基、例えばメチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えばジメチルアミノメチル基又は2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又はスルホエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、アミノ基、カルボキシ低級アルキルアミノ基、例えば2-カルボキシエチルアミノ基、カルバモイル基、又はテトラゾリル低級アルキル基、例えばテトラゾール-1H-5-イルメチル基で置換されていてよく、或いは $R_2$ はアンモニオ基、例えば2-低級アルキル-1-ピラゾリオ基、例えば2-メチル-1-ピラゾリオ基、2-カルボキシ低級アルキル-1-ピラゾリオ基、例えば2-カルボキシメチル-1-ピラゾリオ基、3-低級アルキル-1-トリアゾリオ基、例えば3-メチル-1-トリアゾリオ基、ピリジニオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、

(125)

本発明は、特に $m$ が0~2の整数であり、 $R_1$ が水素、低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基又はエトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は式 $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ (式中 $\text{R}_2$ は低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、芳香族の、単環式5員又は6員ヘテロサイクリルチオ基、例えばシアザ-、トリアザ-、テトラアザ-、チアザ-、チアシアザ-、オキサアザ-又はオキサシアザサイクリルチオ基、例えばイミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、例えば1H-1,2,3-トリアゾール-5-イルチオ基、テトラゾリルチオ基、例えば1H-テトラゾール-5-イルチオ基、チアゾリルチオ基、チアシアゾリルチオ基、例えば1,3,4-チアシアゾール-5-イルチオ基、オキサゾリルチオ基、オキサシアゾリルチオ基又は5,6-ジオキソテトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオニルチオ基、例えば5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は5,6-ジオキ

(124)

ハロゲン、例えば塩素若しくは酸素、又はカルバモイル基で置換されたピリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルピリジニオ基、4-カルボキシピリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルピリジニオ基、3-又は4-クロロピリジニオ基、3-又は4-ブロモピリジニオ基又は3-又は4-カルバモイルピリジニオ基を表す)の基を表し、 $R_3$ がカルボキシ基又は生理学的条件下に脱離せらるるカルボキシ基、例えばアシルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボニル基、例えばピバロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブチルオキシカルボニルオキシメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$ が水素を表し、 $R_5$ が低級アルキル基、

(126)

例えばメチル基又はエチル基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケニルオキシ低級アルキル基、例えば2-ビニルオキシエチル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、例えば2-アセトキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、4-クロロブチル基又は2-ブロモエチル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば2-メチルチオエチル基又は2-エチルチオエチル基、アミノカルボキシ低級アルキルチオ低級アルキル基、例えば2-(2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-エチル基、ベンゾイル低級アルキル基、例えばベンゾイルメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、例えばエトキシカルボニルメチル基又は2-エト

(127)

アルケノイル基、例えばアクリロイル基、低級アルキノイル基、例えばプロピオロイル基、シクロアルキルカルボニル基、例えばシクロプロピルカルボニル基、ベンゾイル基、4-アミノベンゾイル基、4-低級アルカノイルアミノベンゾイル基、例えば4-アセチルアミノベンゾイル基、4-シアノベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基又は2,4-ジニトロベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、例えばニコチノイル基又はイソニコチノイル基、フロイル基、例えば2-フロイル基、チエニルカルボニル基、例えば2-チエニルカルボニル基、ヒドロキシピリミジルカルボニル基、例えば2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニル基、ヒドロキシチアゾリルカルボニル基、例えば4-ヒドロキシ-1,2,5-チアゾール-3-イルカルボニル基、テトラゾリル低級アルカノイル基、例えば2-テトラゾール-5-イルアセチル基又はアミノチアゾリル低級アルカノイル基、例えば2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチル基、炭酸半エステルのアシル基、

(129)

キシカルボニルエチル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノエチル基又は2-シアノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基又は2-スルホエチル基、スルファモイル低級アルキル基、例えばスルファモイルメチル基又は2-スルファモイルエチル基、アミノカルボキシ低級アルキル基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエチル基又は基-( $C_nH_{2n}$ )-がエチレン基又はプロピレン基を表し、 $R_b$ が水素又は低級アルキル基、例えばメチル基を表し、Rが水素、低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、例えば低級アルカノイル基、例えばホルミル基又はアセチル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば臭素、カルボキシ基、シアノ基又はアミノ基で置換された低級アルカノイル基、例えば $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニル基、メトキシアセチル基、プロモアセチル基、カルボキシアセチル基、シアノアセチル基又はグリシル基、低級

(128)

例えば低級アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基又はイソプロポキシカルボニル基、カルボキシ基及びアミノ基で置換された低級アルカノイルオキシ基、例えば2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニル基又はベンゾイルオキシカルボニル基、置換カルバミン酸のアシル基、例えば低級アルキルカルバモイル基、例えばメチルカルバモイル基又はアニリノカルボニル基、置換チオカルバミン酸のアシル基、例えば低級アルキルチオカルバモイル基、例えばメチルチオカルバモイル基、置換スルホン酸のアシル基、例えば低級アルカンスルホニル基、例えばメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基、アミノベンゼンスルホニル基、例えば4-アミノベンゼンスルホニル基、アシルカルバモイル基、例えばベンゾイルカルバモイル基又はフロイルカルバモイル基、アシルチオカルバモイル基、例えばベンゾイルチオカルバモイル基又はフロイルチオカルバモイル基、2-オキシ-1-イミ

(130)

メゾリジノカルボニル基、4-低級アルキル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニル基、及び4-低級アルカメスルホニル-1-ピペラジノカルボニル基、例えば4-メタンズルホニル-1-ピペラジノカルボニル基を表す部分式(A)の基を脱し、 $R_6$ がピリジル基、例えば3-又は4-ピリジル基、チエニル基、例えば2-又は3-チエニル基、フリル基、例えば2-又は3-フリル基、アミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基、ヒドロキシピリミジル基、例えば2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル基、ヒドロキシチアジアゾリル基、例えば4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル基、又はアミノトリアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,2-トリアゾール-3-イル基を表す式(I)の化合物、その立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医薬に使用しうる塩に関する。

(131)

低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたチアジアゾリルチオ基、例えば2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換された5,6-ジオキソテトラヒドロトリアジン-3-イルチオ基、例えば2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\beta$ -トリアジン-3-イルチオ基又は4-メチル-5,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\beta$ -トリアジン-3-イルチオ基、ピリジニオ基又はヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素又は臭素、又はカルバモイル基で置換されたピリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルピリジニオ基、4-カルボキシピリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルピリジニオ基、3-又は4-クロロピリジニオ基、3-又は4-ブロモピリジニオ基又は3-又は4-カルバモイルピリジニオ基を表す)を脱し、 $R_5$ がカルボキシ基又は生理学的条件下に脱離しうるカルボ

(133)

基を脱し、 $R_4$ が水素、低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は基- $\text{CH}_2-\text{R}_2$ (式中 $\text{R}_2$ は低級アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキシ基、トリアゾリルチオ基、例えば1H-1,2,3-トリアゾール-5-イルチオ基、テトラゾリルチオ基、例えば1H-テトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又はカルバモイル基で置換されたテトラゾリルチオ基、例えば1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基又は1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、チアジアゾリルチオ基、例えば1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ基、

(132)

キシル基、例えばアシルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシアルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボニル基、例えばピペロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニルオキシメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$ が水素を脱し、 $R_5$ が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、ヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケンオキシ低級アルキル基、例えば2-ビニルオキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基又は2-クロロエチル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、例

(134)



例えば2-メチルチオエチル基又は2-エチルチオエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、カルバモイル低級アルキル基、例えばカルバモイルメチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノ-又は2-シアノエチル基、又は2-エチル基、2-低級アルキルアミノエチル基、例えば2-メチルアミノエチル基又は2-n-ヘキシルアミノエチル基、2-ジ低級アルキルアミノエチル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基又は2-ジ-n-ヘキシルアミノエチル基、2-スルホアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ホルミルアミノエチル基又は2-アセチルアミノエチル基、2-低級アルコキシ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-メトキシアセチルアミノエチル基、2-ハロゲン低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ブロモアセチルアミノエチル基、2-( $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-グリシルアミノエチル基、2-(3-アミノ-3-カ

(135)

アゾール-3-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2-サトラゾール-1-イルアセチルアミノ)-エチル基、2-(2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチルアミノ)-エチル基、2-低級アルコキシカルボニルアミノエチル基、例えば2-メトキシカルボニルアミノエチル基又は2-イソプロポキシカルボニルアミノエチル基、2-(2-アミノ-2-カルボキシエトキシカルボニルアミノ)-エチル基、2-ベンゾイルオキシカルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルカルバモイルアミノエチル基、例えば2-メチルカルバモイルアミノエチル基、2-アニリノカルボニルアミノエチル基、2-低級アルキルチオカルバモイルアミノエチル基、例えば2-メチルチオカルバモイルアミノエチル基、2-低級アルカンスルホニルアミノエチル基、例えば2-メタンスルホニルアミノエチル基、2-ハロゲンメタンスルホニルアミノエチル基、例えば2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエチル基、2-シアノメタンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスル

(137)

ルボキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-( $\alpha$ -ヒドロキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-グリシルアミノエチル基、2-(3-アミノ-3-カルボキシプロピオニルアミノ)-エチル基、2-アクリロイルアミノエチル基、2-プロピオロイルアミノエチル基、2-シクロプロピルカルボニルアミノエチル基、2-ベンゾイルアミノエチル基、2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-アセチルアミノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-(3,4-ジニトロベンゾイルアミノ)-エチル基、2-マンデロイルアミノエチル基、2-フェニルグリシルアミノエチル基、2-ニコチノイルアミノエチル基、2-イソニコチノイルアミノエチル基、2-(2-フロイルアミノ)-エチル基、2-(2-チエニルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(2,6-ジヒドロキシ-1,3-ピリミド-4-イルカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジ

(136)

ホニルアミノエチル基、2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-ベンゾイルカルバモイルアミノエチル基、2-(2-フロイルカルバモイルアミノ)-エチル基、2-(2-オキソ-1-イミダゾリジノカルボニルアミノ)-エチル基、2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基及び2-(4-メタンスルホニル-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基を表す部分式(A)の基を表し、 $R_0$ はアミノチアゾリル基、例えば2-アミノ-4-チアゾリル基、アミノチアジアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-チアジアゾリル-3-イル基、又はアミノトリアゾリル基、例えば5-アミノ-1,2,4-トリアゾール-3-イル基を表す式(I)の化合物、その立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医薬に使用しうる塩に関する。

本発明は、特にmがゼロであり、 $R_1$ が水素、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、ハロゲン、例えば塩素、又は式 $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ (式中 $\text{R}_2$ は低級

(138)

アルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、カルバモイルオキシ基、テトラゾリルチオ基、例えば、1H-テトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、スルホ低級アルキル基、例えばスルホメチル基、又はカルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、置換テトラゾリルチオ基、例えば1-メチル-1-テトラゾール-5-イルチオ基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基又は1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ基、低級アルキル基、例えばメチル基で置換された5,6-ジオキソ-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジニルチオ基、例えば2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,4,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ基又は4-メチル-5,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ- $\alpha\alpha$ -トリアジン-3-イルチオ

(139)

が水素を表し、 $R_5$ が低級アルキル基、例えばメチル基又はエチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基又は2-エトキシエチル基、低級アルケンオキシ低級アルキル基、例えば2-ビニルオキシエチル基、ハロゲン化低級アルキル基、例えばクロロメチル基又は2-クロロエチル基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基、シアノ低級アルキル基、例えばシアノメチル基又は1-シアノ-又は2-シアノエチル基、又は2-アミノエチル基、2-低級アルキルアミノエチル基、例えば2-メチルアミノエチル基又は2-エチルアミノエチル基、2-ジ低級アルキルアミノエチル基、例えば2-ジメチルアミノエチル基、2-スルホアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-ホルミルアミノエチル基又は2-アセチルアミノエチル基、低級アルコキシ低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-メトキシアセチルアミノエチル基、シアノ低級アルカノイルアミノエ

(141)

基、ピリジニオ基又はヒドロキシ低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、例えばカルボキシメチル基、ハロゲン、例えば塩素若しくは臭素又はカルバモイル基で置換されたピリジニオ基、例えば3-又は4-ヒドロキシメチルピリジニオ基、4-カルボキシピリジニオ基、3-又は4-カルボキシメチルピリジニオ基、3-又は4-クロロピリジニオ基、3-又は4-プロモピリジニオ基又は3-又は4-カルバモイルピリジニオ基を表す)の基を表し、 $R_5$ がカルボキシ基、低級アルカノイルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば低級アルカノイルオキシメトキシカルボニル基又は低級アルカノイルオキシエトキシカルボニル基、例えばピパロイルオキシメトキシカルボニル基又は2-プロピオニルオキシエトキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルコキシカルボニル基、例えば1-エトキシカルボニルオキシエトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニルオキシメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$

(140)

チル基、例えば2-シアノアセチルアミノエチル基、低級アルカノイルアミノエチル基、例えば2-アクリロイルアミノエチル基、低級アルキノイルアミノエチル基、例えば2-プロピオニルアミノエチル基、シクロアルカノイルアミノエチル基、例えば2-シクロプロパノイルアミノエチル基、2-(4-ヒドロキシ-2,2,5-チアジアゾール-3-イル-カルボニルアミノ)-エチル基、2-(2-テトラゾール-5-イルアセチルアミノ)-エチル基、2-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-アセチルアミノ]-エチル基、2-低級アルコキシカルボニルアミノエチル基、例えば2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-低級アルカンスルホニルアミノエチル基、例えば2-メタンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、ベンゼン核がニトロ基又はアミノ基で置換されている2-ベンゼンスルホニルアミノエチル基、例えば2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、2-(2,4-ジ

(142)

ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エチル基、  
2-(2-オキシ-1-イミダゾリジノカルボニルア  
ミノ)-エチル基、2-(4-エチル-2,3-ジオキ  
ソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-エチル基、  
又は2-(4-メチルスルホニル-1-ピペラジノ-  
カルボニルアミノ)-エチル基である部分式(A)の  
基を表し、 $R_6$ がアミノチアゾリル基、例えば2-  
アミノ-4-チアゾリル基を表す式(I)の化合物、そ  
の立体異性体、立体異性体混合物、水和物及び医  
薬に使用しうる塩に関する。

本発明は特に、実施例に記載した式(I)の化合物、  
その医薬に使用しうる塩、並びに実施例に記載し  
た出発物質及び中間体に関する。

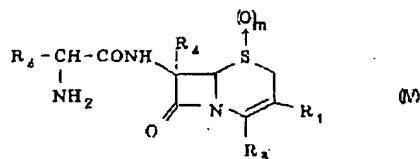
本発明は、特に試験報告に列挙した式(I)の医薬  
に使用しうる塩又はその対掌体に関する。

#### 製造方法

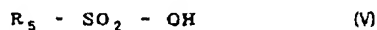
カルボキシル基が遊離の形で存在するか、又は  
生造的に分解せらるる形でエステル化されている  
式(I)の化合物、その水和物及び塩形成基を有する  
化合物の塩は、例えば

(143)

b) 式(IV) :



〔式中  $m$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_6$  は前記式 I  
のものを表し、 $R_5$  及び/又は  $R_6$  に存在する官能  
基は保護されており、2-アミノ基は場合により  
スルホニル化反応を受けうる基で保護されている〕  
の化合物中の 2-アミノ基を式(V) :



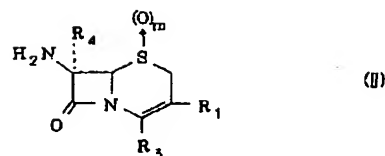
〔式中  $R_5$  は前記式 I のものを表し、 $R_5$  に存在  
する官能基は保護された形で存在する〕のスルホ  
ン酸の  $R_5$ -スルホニル基を導入するスルホニル化  
剤又はその反応性、官能性酸誘導体又は塩と反応  
させることによってスルホニル化するか、又は

c) 式(VI) :

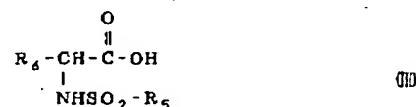
以下余白

(145)

a) 式(III) :



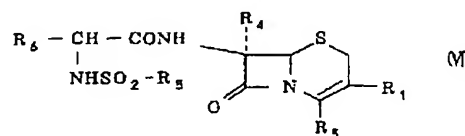
〔式中  $m$ 、 $R_1$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記式 I のもの  
を表し、 $R_5$  中に存在する官能基は保護されており、  
7β-アミノ基は場合によりアシル化反応を受けう  
る基で保護されている〕の化合物中の 7β-アミノ  
基を式(III) :



〔式中  $R_5$  及び  $R_6$  は前記式 I のものを表し、 $R_5$   
及び/又は  $R_6$  に存在する官能基は保護された形で  
存在する〕のカルボン酸のアシル基を導入するア  
シル化剤と反応させることによってアシル化する  
か、又は

以下余白

(144)



〔式中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は前記式  
I のものを表し、 $R_1$ 、 $R_5$  及び/又は  $R_6$  に存在  
する官能基は場合により保護された形で存在する〕  
の 2-セフェム-化合物を式(I)の対応する 3-セ  
フェム-化合物に異性化し、必要に応じて、本発  
明により得られた式(I)の化合物を式(I)の定数によ  
る他の化合物に変え、及び/又は  $m$  が 0 である式  
(I)の本発明により得られた化合物を  $m$  が 1 又は 2  
である式(I)の化合物に変え、及び/又は  $m$  が 1 又  
は 2 である式(I)の化合物を  $m$  が 0 である式(I)の化  
合物に変え、及び/又は式(I)の化合物に保護され  
た形で存在する官能基を遊離官能基に変え、及び/  
又は得られた塩を遊離化合物又は他の塩に変え、  
及び/又は得られた塩形成基を有する遊離化合物  
を塩に変え、及び/又は得られた式(I)の異性体化

(146)

合物の混合物を個々の異性体に分離することによって、製造する。

方法 a) (アシル化) :

式Ⅲの出発原料において、 $R_1$  中に存在する官能基、例えばカルボキシ基、アミノ基又はヒドロキシ基を前記保護基、例えばカルボキシ保護基、アミノ保護基又はヒドロキシ保護基で保護しておく。

式Ⅲの出発原料中の  $\gamma$ -アミノ基を、場合によりアシル化反応を受ける基によって保護する。このような基は、例えば有機シリル基、更にアミノ基と一緒にシッフの塩基を形成するイリデン基である。有機シリル基は、例えばカルボキシシル基  $R_3$  とともに保護されたカルボキシシル基を形成しうる基である。このような基は、特にトリ低級アルキルシリル基、特にトリメチルシリル基である。式Ⅲの出発原料中の 4-カルボキシシル基を保護するシリル化反応の際に、過剰のシリル化剤を使用すると、アミノ基を同様にシリル化することができる。イリデン基は、特に 1-アリアル低級アルキリデン基、特に 1-アリアルメチレン基であり、こ

(147)

ル-、 $N,N'$ -ジシクロヘキシル-又は $N$ -エチル- $N'$ -3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、適当なカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾール、又は 1,2-オキサゾリウム化合物、例えば 2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3'-スルホン酸塩又は 2-tert-ブチル-5-メチル-1,2-オキサゾリウム過塩素酸塩、又は適当なアシルアミノ化合物、例えば 2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンの存在で実施する。

縮合反応は、好ましくは無水の反応媒体中で、好ましくは溶剤、たとえば塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はテトラヒドロフランの存在で、場合により冷却又は加温しながら、例えば約-40℃〜約+100℃、好ましくは約-20℃〜約+50℃の温度で、場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気下に実施する。

式Ⅲのカルボン酸の、反応性、即ちカルボジイミド-官能基を形成する官能性誘導体は、特に

(149)

これらの基においてアリアル基は特に炭素同素環式、特に単環式のアリアル基、例えば場合により低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基及び/又はエトロ基で置換されたフェニル基を表す。

式Ⅲのカルボン酸のアシル基を導入するアシル化剤は、式Ⅲのカルボン酸自体又はその反応性官能性誘導体又は塩である。式Ⅲの出発原料において、 $R_5$  及び/又は  $R_6$  中に存在する官能基、例えばアシル化反応に関与すべきでないカルボキシ基、アミノ基又はヒドロキシ基を前記の保護基、例えばカルボキシ保護基、アミノ保護基又はヒドロキシ保護基で保護しておく。

式Ⅲの出発原料において、存在するアミノ基をイオン化された形で、例えば酸付加塩、例えば強無機酸、例えばハロゲン水素酸、例えば塩酸又は硫酸、又は有機酸、例えば *p*-トルエンスルホン酸を用いて形成される酸付加塩の形で保護することもできる。

式Ⅲの遊離酸をアシル化に使用する場合には、反応を常法で適当な縮合剤、例えばカルボジイミド類、例えば  $N,N'$ -ジエチル-、 $N,N'$ -ジプロピ

(148)

式Ⅲのカルボン酸の無水物、好ましくは混成無水物である。混成無水物は例えば他の酸、例えば無機酸、例えばハロゲン水素酸との縮合によって形成され、例えば対応するカルボン酸ハロゲン酸、例えばカルボン酸クロリド又はブロミドである。混成無水物は、更に塩化水素酸との縮合によって形成され、例えばカルボン酸アジドである。混成無水物の形成に適当な無機酸は、更に含有酸、例えば硝酸、ジエチル硝酸及び亜硝酸、硫酸含有酸、例えば硫酸又はシアニ化水素酸である。式Ⅲのカルボン酸の反応性、官能性誘導体は、更に有機カルボン酸、例えば未置換又はハロゲン、例えば弗素若しくは塩素で置換された低級アルカンカルボン酸、例えばピバリン酸又はトリフルオロ酢酸、炭酸の低級アルキル半エステル、例えば炭酸のエチル-若しくはイソプロピル半エステル、又は有機、例えば脂肪族若しくは芳香族スルホン酸、例えばメタンスルホン酸又は *p*-トルエンスルホン酸との縮合によって形成される。

式Ⅲのカルボン酸の反応性官能性誘導体は同様

(150)

に、例えばビニル性アルコール、例えばエノール、例えばビニル性低級アルケノールとの縮合によって形成される式(11)のカルボン酸の活性エステル、イミノメチルエステルハロゲンイド、例えば式(11)のカルボン酸と、例えば式  $[(CH_3)_3N^+=C(Cl)CH_3]Cl^-$  のジメチル-(1-クロロエチリデン)-イミニウムクロリド(例えばN,N-ジメチルアセトアミド及びホスゲン又は塩化オキサリルから得られる)とから製造されるジメチルイミノメチルエステルクロリド、アリールエステル、例えばハロゲン、例えば塩素及び/又はニトロ基で置換されたフェニルエステル、例えばペンタクロロフェニルエステル、4-ニトロフェニルエステル又は2,3-ジニトロフェニルエステル、N-ヘテロ芳香族エステル、例えばN-ベンゾトリアゾールエステル、又はN-ジアシルイミノエステル、例えばN-スクシニルイミノエステル又はN-フタリルイミノエステルである。

式(11)のカルボン酸の反応性官能性誘導体、例えば対応する無水物、特に酸ハロゲンイドでアシル化

(151)

例えばホルムアミド、例えばジメチルホルムアミド、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、四塩化炭素又はクロロベンゼン、ケトン、例えばアセトン、かんじようエーテル、例えばテトラヒドロフラン、エステル、例えば酢酸エチルエステル、又はニトリル、例えばアセトニトリル、これらの混合物中で、場合により低温又は高温、例えば約-40℃〜約+100℃、好ましくは約-10℃〜約+50℃の温度で、場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気下に行うのが好ましい。

式(11)の化合物は、適当なアシラーゼの存在で式(11)の酸の適当な反応性官能性誘導体を使用する場合にもアシル化することができる。このようなアシラーゼは公知であり、多数の微生物、例えばアセトバクター(Acetobacter)、例えばアセトバクター・アウランティウム(Acetobacter aurantium)、アクロモバクター・アエリス(Achromobacter aeris)、アエロモナス(Aeromonas)、例えばアエロモナス・ハイドロ

(153)

する反応は、好ましくは前記の縮合剤、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、又は適当な塩基の存在で実施する。適当な塩基は、例えばアミン、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン又はエチル-ジイソプロピルアミン、又はN,N-ジ低級アルキルアニリン、例えばN,N-ジメチルアニリン、又は環状三級アミン、例えばN-低級アルキル化モルホリン、例えばN-メチルモルホリンであるか、又は例えばピリジン形の塩基、例えばピリジンである。適当な塩基は、更に無機塩基、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩、例えばナトリウム、カリウム又はカルシウムの水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩であるか、又はオキシラン、例えば1,2-低級アルキレンオキシド、例えばエチレンオキシド又はプロピレンオキシドである。

式(11)のカルボン酸の反応性、官能性誘導体によるアシル化反応は、不活性の、好ましくは無水の溶剤又は溶剤混合物中、例えばカルボン酸アミド、

(152)

フィラ(Aeromonas hydrophila)、又はバシラス(Bacillus)、例えばバシラス・メガテリウム(Bacillus megaterium)400によって産生される。このような酵素アシル化は、反応性官能性誘導体として特に式(11)のカルボン酸のアミド、エステル又はチオエステル、例えば低級アルキルエステル、例えばメチル又はエチルエステルを使用する。このようなアシル化は、常法で対応する微生物を含む栄養媒体中で、培養アイオンの濃度中で、又は担体への吸着を含めてアシラーゼを単離した後、場合により緩衝剤を含む水性媒体中で例えば約+20℃〜約+40℃の温度範囲、好ましくは約+37℃で実施する。

式(11)の酸の、アシル化反応に使用する反応性官能性誘導体を、必要に応じてその場で生成させることができる。例えば、官能基が場合により保護されている式(11)の酸又はその適当な塩、例えばアンモニウム塩、例えば有機塩基、例えばピリジン又は4-メチルモルホリンを用いて形成した塩、又は金属塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナト

(154)

リウム塩を他の酸の適当な誘導体、例えば酸ハロゲニド、未置換又はハロゲン、例えば塩素で置換された低級アルカンカルボン酸、例えばトリクロロアセチルクロリド、炭酸半ハロゲニドの半エステル、例えばクロロギ酸エチルエステル又はイソブチルエステル、又は低級アルキル燐酸のハロゲニド、例えばジエチルホスホロプロミデート（トリエチルホスファイトと臭素との反応によって製造しうる）と反応させることによって混成無水物をその場で製造することができる。こうして得られる混成無水物を単離することなく、アシル化反応に使用することができる。

#### 方法 b) (スルホニル化) :

式(Ⅳ)の出発原料において、 $R_1$  及び/又は  $R_2$  に存在する官能基、例えばカルボキシル基、アミノ基又はヒドロキシ基を前記の保護基、例えばカルボキシル保護基、アミノ保護基又はヒドロキシ保護基によって保護する。

式(Ⅳ)の出発原料中の 2-アミノ基を場合によりスルホニル化反応を受ける基によって保護する。

(155)

る場合には、スルホニル化を常法で、a 法により式(Ⅳ)の遊離カルボン酸で式(Ⅳ)の化合物中の 7 $\beta$ -アミノ基をアシル化する場合に使用すると同じ縮合剤の存在で、例えばカルボジイミド、例えば N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在で実施する。

式(Ⅳ)の遊離スルホン酸でスルホニル化する場合 a 法により式(Ⅳ)の遊離カルボン酸でアシル化する場合に使用すると同一の溶剤を使用し、同じ反応条件を保持する。

式(Ⅳ)のスルホン酸の反応性、即ちスルホンアミド-官能基を形成する、官能性誘導体は、特に式(Ⅳ)のスルホン酸の無水物、好ましくは混成無水物である。混成無水物は、例えば無機酸、例えばハロゲン水素酸との縮合によって形成され、例えば対応するスルホン酸ハロゲニド、例えばスルホン酸クロリド又はプロミドである。混成無水物の形成に適当な無機酸は、更に燐含有酸、例えば燐酸、ジエチル燐酸及び亜燐酸、硫黄含有酸、例えば硫酸である。式(Ⅳ)のスルホン酸の反応性、官能性誘

(157)

導体は、例えば有機シリル基、例えばトリ低級アルキルシリル基、例えばトリメチルシリル基、又はアミノ基と一緒にシッフの塩基を形成するイリデン基であり、式(Ⅳ)の出発原料中の 7 $\beta$ -アミノ基を場合により置換し、方法 a) によるアシル化反応を受ける基と同一の基である。

式(Ⅳ)のスルホン酸の  $R_5$ -スルホニル基を導入するスルホニル化剤は、式(Ⅳ)のスルホン酸自体又はその反応性官能性誘導体である。

式(Ⅳ)の出発原料において、 $R_5$ 中に存在する官能基、例えばカルボキシル基、アミノ基又はヒドロキシ基、又はアシル化反応に関与すべきでないスルホニル基を前記保護基、例えばカルボキシル保護基、アミノ保護基、ヒドロキシ保護基又はスルホニル保護基で保護する。

式(Ⅳ)の出発原料において、存在するアミノ基を式(Ⅳ)の出発原料中に存在するアミノ基と同様にイオン化された形、例えば酸付加塩、例えば塩酸塩の形で保護することができる。

スルホニル化に式(Ⅳ)の遊離スルホン酸を使用す

(156)

導体は、更に有機カルボン酸、例えば未置換又はハロゲン、例えば臭素若しくは塩素で置換された低級アルカンカルボン酸、例えばピバリン酸又はトリフルオロ酢酸、炭酸の低級アルキル半エステル、例えば炭酸のエチル-若しくはイソプロピル半エステル、又は他のスルホン酸、例えば脂肪族若しくは芳香族スルホン酸、例えばメタンスルホン酸又は p-トルエンスルホン酸との縮合によって形成される。

式(Ⅳ)のスルホン酸の反応性官能性誘導体は同様に、式(Ⅳ)のスルホン酸の活性エステルである。活性エステルは、例えばビニル性アルコール、即ち、エノール、例えばビニル性低級アルケノールとの縮合によって形成されるか、又は、例えばハロゲン、例えば塩素、及び/又はニトロ基で置換されたフェニルエステル、例えばペンタクロロフェニルエステル、4-ニトロフェニルエステル又は 2,3-ジニトロフェニルエステル、N-ヘテロ芳香族エステル、例えば N-ベンゾトリアゾールエステルであるか、又は N-ジアルキルイミノエステル、

(158)

例えばN-スクシニルイミノエステル又はフタリルイミノエステルである。

式(Ⅳ)のスルホン酸の反応性官能性誘導体でスルホン化する場合、a法により式(Ⅲ)のカルボン酸の反応性官能性誘導体でアシル化する場合に使用すると同じ溶剤を使用し、同じ反応条件を保持する。

#### 方法c) (異性化) :

式(Ⅳ)の2-セフェム-出発原料において、場合により保護された4-カルボキシル基は $\alpha$ -配位を有するのが好ましい。

式(Ⅳ)の2-セフェム化合物を塩基性試薬で処理し、対応する3-セフェム化合物を単離することによって2-セフェム化合物を異性化する。塩基性試薬としては、有機窒素含有塩基、特に芳香族性の三級ヘテロ環式塩基、特にピリジン型の塩基、例えばピリジン、ピコリン、コリジン又はルチジン、更にキノリン、三級芳香族塩基、例えばアニリン型塩基、例えばN,N-ジ低級アルキルアニリン、例えばN,N-ジメチルアニリン又はN,N-ジ

(159)

例えば場合によりハロゲン化、例えば塩素化された脂肪族、脂環式又は芳香族炭化水素、又は溶剤混合物の存在又は不存在で操作し、その際、異性化剤として使用し、反応条件下で液体の塩を同時に溶剤として使用することもできる。場合により冷却又は加熱しながら、好ましくは約-30℃〜約+100℃の温度範囲で、場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気で作操作する。

こうして得られた式(Ⅰ)の3-セフェム化合物を公知方法、例えば吸着クロマトグラフィー及び/又は結晶によって、なお存在する式(Ⅳ)の2-セフェム化合物から分離することができる。

式(Ⅳ)の2-セフェム化合物の1-位を適当な酸化剤で酸化し、必要に応じて、場合により得られる1-オキシドの異性体混合物を分離し、こうして得られる、mが1である式(Ⅰ)の3-セフェム化合物の1-オキシドをmがゼロである3-セフェム化合物に還元することによって、式(Ⅳ)の2-セフェム化合物を対応する3-セフェム化合物に異性化するのが好ましい。

式(Ⅳ)の2-セフェム化合物の1-位の硫黄原子

(161)

エチルアニリン、又は三級脂肪族、アザ脂環式又は芳香脂肪族塩基、例えばトリ低級アルキルアミン、例えばトリメチルアミン又はN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、N-低級アルキルアザシクロアルカン、例えばN-メチル-ピペリジン、又はN-フェニル低級アルキル-N,N-ジ低級アルキルアミン、例えばN-ベンジル-N,N-ジメチルアミン、並びにこのような塩基性試薬の混合物、例えばピリジン型塩基とトリ低級アルキルアミンとの混合物、例えばピリジンとトリエチルアミンとの混合物を使用する。更に、無機又は有機の塩基性塩、特に中程度〜強い塩基と弱酸との塩基性塩、例えば低級アルカンカルボン酸のアルカリ金属塩又はアンモニウム塩、例えば酢酸ナトリウム、トリエチルアンモニウムアセテート又はN-メチル-ピペリジンアセテート、並びに他の同様の塩基又はこのような塩基性試薬の混合物を使用することができる。

式(Ⅳ)の2-セフェム化合物を塩基性試薬で異性化する場合、好ましくは無水の媒体中で、溶剤、

(160)

を酸化する酸化剤としては、少なくとも+1.5ボルトの還元電位を有し、非金属元素から成る無機過酸、有機過酸又は過酸化水素と酸、特に $10^{-5}$ の解離定数を有する有機カルボン酸の混合物が該当する。適当な無機過酸は例えば過次亜酸及び過硫酸である。有機過酸は、例えば過カルボン酸及び過スルホン酸であり、過酸として添加されるか又は少なくとも1当量の過酸化水素とカルボン酸を使用することによってその場で形成せられる。過酸をその場で形成させる場合には、溶剤として大過剰のカルボン酸、例えば酢酸を添加するのが有利である。適当な有機過酸は、好ましくは過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、モノ過フタル酸又はp-トルエン過スルホン酸である。

同様に少なくとも $10^{-5}$ の解離定数の酸の触媒量と共に過酸化水素を使用して酸化を実施することができ、その際該当する酸を低濃度、例えば1〜2%以下にして多量に使用することもできる。この場合、混合物の酸化効力は特に酸の強度に左

(162)

右される。適当な混合物は、例えば過酸化水素と酢酸、過塩素酸又はトリフルオロ酢酸である。

前記の酸化を適当な酸性触媒の存在で実施することができる。例えば過カルボン酸による酸化を少なくとも  $10^{-5}$  の解離定数を有する酸の存在で触媒することができ、その触媒作用はその酸の強度に左右される。触媒として適当な酸は、例えば酢酸、過塩素酸及びトリフルオロ酢酸である。通常、少なくとも等モル量の酸化剤、好ましくは約10%〜約20%の小過剰の酸化剤を使用し、その際大過剰、即ち10倍まで又はそれ以上の量の酸化剤を使用することもできる。酸化は、緩和な条件下に、例えば約-50℃〜約+100℃、好ましくは約-10℃〜約+40℃の温度で実施する。

3-セフェム化合物の1-オキシド、即ちmがゼロである式(I)の3-セフェム化合物の還元は、自体公知の方法で、必要に応じて活性化剤の存在で、適当な還元剤で処理することによって実施することができる。適当な還元剤は例えば、還元性

(163)

スフィン、フェニルジクロロフェニル、ベンゼンホスホン酸ジメチルエステル、亜硝酸トリフェニルエステル、亜硝酸トリメチルエステル、三塩化磷、三臭化磷、更に亜硝酸トリフェニルエステル-ハロゲン付加物、例えば塩素又は臭素付加物（フェニル基は場合により低級アルキル基、例えばメチル基、低級アルコキシ基、例えばメトキシ基、又はハロゲン、例えば塩素で置換されている）等；珪素原子に結合した水素原子を少なくとも1個有し、ハロゲン、例えば塩素、臭素又は炭素の他に、有機基、例えば脂肪族又は芳香族基、例えば場合により置換された低級アルキル基又はフェニル基を有していてもよい還元性ハロゲンシラン化合物、例えばジフェニルクロロシラン又はジメチルクロロシラン、並びにすべての水素原子が有機基、例えばトリ低級アルキルハロゲンシラン、例えばトリメチルクロロシラン又はトリメチルエーロシラン等；還元性第4級クロロメチレン-イミニウム塩、特にイミニウム基が1個の2価有機基又は2個の1価有機基、例えば場合により置換

(165)

鉛、鉄、銅又はマンガン陽イオン（塩の形、例えば塩化鉛(II)、酢酸鉛(II)、ギ酸鉛(II)、塩化鉄(III)、硫酸鉄(III)、砒酸鉄(III)、又は塩化マンガン(II)、硫酸マンガン(II)、酢酸マンガン(II)又は酸化マンガンとして、又は有機又は無機錯体、例えばエチレンジアミン四酢酸又はニトリロトリ酢酸との錯体として使用される）；還元性亜二チオン酸、沃素又はシアニ化鉄陰イオン（無機又は有機塩の形で、例えばアルカリ金属塩、例えば亜二チオン酸のナトリウム塩又はカリウム塩、沃化ナトリウム、沃化カリウム又はシアニ化鉄(III)カリウムとして使用される）；3価の還元性無機又は有機錯化合物、例えばホスフィン、更にホスホン酸、ホスフィン酸又は亜硝酸のエステル、アミド及びハロゲンイド、並びにこれらの錯-酸素化合物に対応し、有機基が特に脂肪族、芳香族又は芳香脂肪族基、例えば場合により置換された低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基である錯-硫黄化合物、例えばトリフェニルホスフィン、ジフェニルホスホン酸メチルエステル、ジフェニルクロロホ

(164)

された低級アルキレン基又は低級アルキル基で置換されているクロロメチレン-イミニウムクロリド又はプロミド、例えばN-クロロメチレン-N、N-ジメチルイミニウムクロリド又はN-クロロメチレン-ピロリジウムクロリド；又は適当な活性化剤、例えば塩化コバルトの存在で錯体転水素化合物、例えば水素化ナトリウム、並びにボランジクロリドである。

ルイス酸の性質を全く有しないか、又は弱くしか有しない還元剤と一緒に活性化剤を使用する。活性化剤は特に亜二チオン酸塩、沃化物又はシアニ化鉄(III)塩及びハロゲンを含まない3価の錯-還元剤と一緒に使用され、特に有機カルボン酸ハロゲンイド及びスルホン酸ハロゲンイド、例えばホスゲン、塩化オキサリル、塩化酢酸、臭化酢酸、又はクロロ酢酸クロリドである。

還元を溶剤又は溶剤混合物の存在で実施するのが好ましく、その選択は特に出発原料の溶解度及び選択した還元剤によって決定され、例えば化学的還元剤と一緒に、場合により置換、例えばハロ

(166)



ゲン化若しくはニトロ化された脂肪族、脂環式、芳香族或いは芳香脂肪族炭化水素、例えばベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム又はニトロメタン、適当な酸誘導体、例えば低級アルカンカルボン酸又はニトリル、例えば酢酸エチルエステル又はアセトニトリル、又は無機酸若しくは有機酸のアミド、例えばジメチルホルムアミド又はヘキサメチルホスホルアミド、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、ケトン、例えばアセトン、又はスルホン、特に脂肪族スルホン、例えばジメチルスルホン又はテトラメチレンスルホンの存在で実施し、その際これらの溶剤は水を含まないのが好ましい。

この場合、常法で約 $-20^{\circ}\text{C}$ 〜約 $100^{\circ}\text{C}$ の温度で実施し、極めて反応性の還元剤又は活性化剤を使用する場合には、反応をそれより低い温度で場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気下で実施する。

#### その後の操作：

式(1)の得られた化合物において、まだ保護され

(167)

このようなエステル化されたヒドロキシ基は、特にアセチルオキシ基又はアセトアセトキシ基である。

式(1)のこのような化合物と適当なメルカプタン化合物、例えばヘテロサイクリルメルカプタン化合物との反応は、酸性、中性又は弱塩基性条件下で実施することができる。酸性条件では、濃硫酸の存在で操作し、その硫酸を場合により無機溶剤、例えばポリ磷酸で希釈してもよい。中性又は弱塩基性条件では、反応を水及び場合により水と混和しうる有機溶剤の存在で実施する。

塩基性条件は、例えば無機塩基、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩の添加、例えばナトリウム、カリウム又はカルシウムの水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩の添加によって調整することができる。有機溶剤としては、例えば水と混和しうるアルコール、例えば低級アルカノール、例えばメタノール又はエタノール、ケトン、例えば低級アルカノン、例えばアセトン、アミド、例えば低級アルカンカ

(169)

でない官能基を自体公知の常法で保護するか、又は例えば存在する保護基を脱離させ、所望の他の保護基を導入することによって、存在する保護基を他の保護基と交換することができる。

#### $R_1$ の交換：

官能基が場合により保護されている式(1)の得られた化合物において、基 $R_1$ を自体公知の方法で他の基 $R_1$ で置換するか、又は他の基 $R_1$ に変換することができる。例えば、 $R_1$ が式 $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ の基を表し、 $R_2$ が例えば親核性置換により置換されうる基を表す式(1)の化合物又はその塩をメルカプタン化合物、例えばヘテロサイクリルメルカプタン化合物、又はチオカルボン酸化合物で処理することによって、このような基 $R_2$ をエーテル化メルカプト基、例えばヘテロサイクリルメルカプト基又はエステル化メルカプト基 $R_2$ で置換することができる。

親核性置換基、例えばエーテル化メルカプト基で置換されうる適当な基は、例えば低級脂肪族カルボン酸でエステル化されたヒドロキシ基である。

(168)

ルボン酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、又はニトリル、例えば低級アルカン酸ニトリル、例えばアセトニトリルを使用することができる。

以下余白

(170)

$R_1$  が式  $-CH_2-R_2$  (式中  $R_2$  は遊離ヒドロキシ基を表す) の基を表す式 (I) の化合物中の遊離ヒドロキシ基を場合により N-置換されたカルバミン酸のアシル基でエステル化することができる。遊離ヒドロキシ基をイソシアネート化合物、例えばハロゲンスルホニルイソシアネート、例えばクロロスルホニルイソシアネート、又はカルバミン酸ハロゲン、例えばカルバミン酸クロリドでエステル化すると、式 (I) の N-未置換 3-カルバモイルオキシメチル-セファロsporin が生じる。遊離ヒドロキシ基を N-置換イソシアネート化合物又は N-モノ-若しくは N, N-ジ置換カルバミン酸化合物、例えば対応する置換カルバミン酸ハロゲン、例えば N-モノ-若しくは N, N-ジ置換カルバミン酸クロリドでエステル化すると、式 (I) の N-モノ-又は N, N-ジ置換 3-カルバモイルメチル-セファロsporin が生じる。常法で、密閉容器中で溶剤又は希釈剤の存在で、場合により冷却又は加熱しながら、場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気下

(171)

好ましくは三級ヘテロ環式芳香族窒素塩基、例えば前記の置換基を有するピリジン又はピリミジンと反応させることができる。こうして  $R_1$  が式  $-CH_2-R_2$  (式  $R_2$  が前記のアミノ基を表す) の基を表す式 (I) の化合物が得られる。弱酸性条件は、適当な有機又は無機酸、例えば酢酸、塩化水素酸、硝酸又は硫酸の添加によって調整することができる。有機溶剤としては、例えば前記の水と混和しうる溶剤を使用することができる。収率を高めるため、反応混合物に塩、例えば無機酸、例えばハロゲン水素酸、例えば塩化水素酸及び特に炭化水素酸、及びチオシアン酸、又は有機酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸の塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及び特にカリウム塩を添加することができる。適当な塩は、例えば炭化ナトリウム、炭化カリウム及びチオシアンカリウムである。一定の陰イオン交換体、例えば塩の形の液体イオン交換体、例えばアンバーライト LA-1 (分子量 351393 の液体二級アミン; 油溶性、水に不溶性;  $mA \cdot q \cdot \sigma =$

(173)

に操作する。 $R_1$  が式  $-CH_2-R_2$  (式中  $R_2$  は遊離ヒドロキシ基を表す) の基を表す式 (I) の化合物は、アセチルオキシ基  $R_2$  から例えば弱塩基性媒体、例えば水酸化ナトリウム水溶液中で pH 9 ~ 10 で加水分解するか、又は適当なエステラーゼ、例えばリゾビウム・トリトリイ (*Rhizobium trititolii*)、リゾビウム・ルビニイ (*Rhizobium lupinii*)、リゾビウム・ヤポニクム (*Rhizobium japonicum*) 又は枯草菌 (*Bacillus subtilis*) からの相応する酵素又は適当な柑橘-エステラーゼ、例えば橙皮からのエステラーゼで処理することによってアセチル基を脱離させることにより式 (I) の化合物から製造することができる。

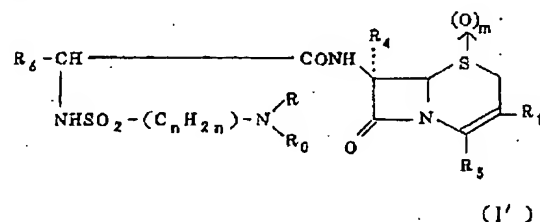
更に、 $R_1$  が式  $-CH_2-R_2$  (式中  $R_2$  は例えば前記の親核性置換基で置換せらるる基、例えばアセチルオキシ基又はアセトアセトキシ基を表す) の基を表す式 (I) の化合物を水の存在で、場合により水と混和しうる有機溶剤中で中性又は弱酸性条件下、好ましくは pH 約 6.5 で有機塩基、特に三級窒素含有塩基、例えば三級脂肪族アミン又は

(172)

2.5 ~ 2.7、例えばアセート形) と酸、例えば酢酸との塩を、この目的に使用することができる。

#### 遊離アミノ基のアシル化:

得られ式 (I') :



[式中  $m, R_1, R_2, R_3$  及び  $R_4$  は式 (I) の下に挙げたものを表し、 $n$  は 1 ~ 4 の整数を表し、 $R_0$  は水素又は低級アルキル基を表し、 $R$  は水素を表す] の化合物中のアミノ基を自体公知の方法で、場合により塩の形で存在するスルホ基又はアシル基で置換することができる。

これらの置換は、例えばスルホ基  $R$  又は対応するアシル基  $R$  を導入するアシル化剤との反応によって行うことができる。カルボキシル基  $R_3$ 、並びに  $R_1$  及び  $R_2$  中に存在する官能基、例えばアミ

(174)

ノ基又はヒドロキシ基を前記の保護基で保護する。

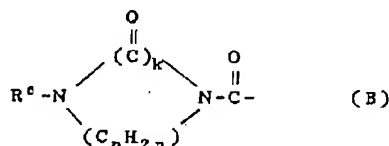
アミノ基をスルホ基  $R^A$  で置換する場合には、アシル化剤として例えば三酸化硫黄-三級アミン錯体、例えば三酸化硫黄-トリエチルアミン錯体を使用する。

アミノ基をアシル基  $R^A-CO-$  で置換する場合には、アシル化剤として例えばカルボン酸  $R^A-COOH$  又はその反応性官能性誘導体を使用する。カルボン酸  $R^A-COOH$  の反応性官能性誘導体は、例えば方法 a) (アシル化) に記載した方法でカルボン酸  $R^A-COOH$  を無機酸、カルボン酸、炭酸半エステル又はスルホン酸と縮合させるか、又はビニル性アルコール等と縮合させることによって得られる混成無水物又は活性エステルである。

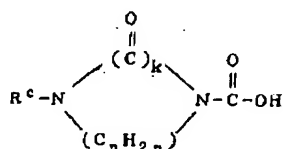
アシル基  $R^A-SO_2-$  でアミノ基を置換する場合には、アシル化剤として例えばスルホン酸  $R^A-SO_2-OH$  又はその反応性官能性誘導体である。スルホン酸  $R^A-SO_2-OH$  の反応性官能性誘導体は、例えば、方法 b) (スルホニル化) に記載した方法でスルホン酸  $R^A-SO_2-OH$  を無機酸、カル

(175)

$CS-$ 、 $(R^A)R^{bN}-SO_2-$ 、 $(R^A-CO-)R^{bN}-CO-$ 、 $(R^A-CO-)R^{bN}-CS-$  又は



のアシル基で置換する場合には、アシル化剤として対応する炭酸半エステル、対応するカルバミン酸チオカルバミン酸、アミドスルホン酸、アシルカルバミン酸又はアシルチオカルバミン酸の反応性官能性誘導体又は式：



のカルボン酸の反応性官能性誘導体を使用する。

アミノ基のアルキル化：

$m$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  が式 (I') の下に挙

(177)

げたものを表し、 $n$  が 1~4 の整数を表し、 $R_0$  が水素を表し、 $R$  が水素、場合により塩の形で存在するスルホ基又はアシル基を表す式 (I') の得られた化合物中のアミノ基を自体公知の方法で、低級アルキル基  $R_0$  又は  $R$  を導入する適当なアルキル化剤、例えばアルキルハロゲン、例えば臭化メチルでアルキル化することができる。

遊離アミノ基を式  $R^A-COOH$  の遊離カルボン酸及び式  $R^A-SO_2-OH$  の遊離スルホン酸でアシル化する場合には、方法 a) によるアシル化の際と同じ縮合剤、例えばカルボジイミド、及び同じ溶剤を使用する。

遊離アミノ基を前記の反応性官能性誘導体でアシル化する場合には、方法 a) により式 (III) のカルボン酸の反応性官能性誘導体でアシル化する場合と同じ溶剤を使用し、同じ反応条件を保持する。

このような反応性官能性誘導体は、例えば無水物、例えば混成無水物、例えば無機酸、例えばハロゲン水素酸、例えば塩化水素との混成無水物、たとえば塩化アシルであるか、又はカルバミン酸又はチオカルバミン酸の場合には分子内塩、例えばシアート又はチオシアートである。

アミノ基を部分式： $R^A-O-CO-$ 、 $(R^A)R^{bN}-$

(176)

げたものを表し、 $n$  が 1~4 の整数を表し、 $R_0$  が水素を表し、 $R$  が水素、場合により塩の形で存在するスルホ基又はアシル基を表す式 (I') の得られた化合物中のアミノ基を自体公知の方法で、低級アルキル基  $R_0$  又は  $R$  を導入する適当なアルキル化剤、例えばアルキルハロゲン、例えば臭化メチルでアルキル化することができる。

1-オキシド、1-ジオキシド及び1-スルフィドへの変換：

$m$  がゼロである式 (I) の化合物を方法 a) に記載した酸化剤で  $m$  が 1 の数値を表す対応する 1-オキシドに変換することができる。

$\beta$ -配置で存在する式 (I) の 1-オキシドは自体公知の方法で、ドイツ連邦共和国特許出願公開第 3 0 1 3 9 9 6 号公報から公知の方法により、式 (I) 又は (VI) の 1-スルフィド ( $m=0$ ) を過カルボン酸、例えば過酢酸又は  $m$ -クロロ過安息香酸で酸化することにより製造することができる。

$\alpha$ -又は  $\beta$ -配置で存在する式 (I) の 1-オ

(178)

キシドは、自体公知の方法で、ドイツ連邦共和国特許出願公開第3013986号公報から公知の方法により、7β-アミノ基が例えば、アミノと一緒にシッフの塩基を形成するイリデン基で保護されている式(Ⅰ)の1-スルフィド( $m=0$ )を過カルボン酸、例えば $m$ -クロロ過安息香酸で酸化し、得られた式(Ⅱ)の $\alpha$ -及び $\beta$ -1-オキシドをクロマトグラフィーにより分離し、次いで式(Ⅲ)のカルボンⅢでアシル過することによって製造することができる。

$m$ が0又は1である式(Ⅰ)の化合物を、スルフィド基又はスルホキシド基をスルホン基に変える酸化剤と反応させることにより、 $m$ が2である対応する1-ジオキシドに変えることができる。

このような酸化剤は特に、過酸化水素、有機過酸、特に脂肪族過カルボン酸、例えば過酢酸、過安息香酸、クロロ過安息香酸、例えば $m$ -クロロ過安息香酸、又はモノ過フタル酸、酸化性無機酸又はその塩、例えば硝酸、クロム酸、過マンガン酸カリウム、又はアルカリ金属次亜塩素酸塩、例

(179)

酸化剤を還元、特に還元剤、例えばチオ硫酸塩、例えばチオ硫酸ナトリウムで処理することにより分解することができる。

$m$ が1である式(Ⅰ)の1-オキシド及び $m$ が2である1-ジオキシドを、方法a)に記載した還元剤を用いて $m$ が0である対応する1-スルフィドに変えることができる。

#### 保護基の脱離：

1個以上の官能基が保護されている式(Ⅰ)の得られた化合物において、その官能基、例えば保護されたカルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基及び/又はスルホ基を自体公知の方法で加溶媒分解、特に加水分解、アルコールシス又はアシドーシス、又は還元、特に水素添加分解により、場合により段階的に又は同時に遊離させることができる。

保護されたカルボキシ基を自体公知の、保護基の種類により種々の方法で、好ましくは加溶媒分解又は還元により遊離させる。

tert-低級アルコキシカルボニル基又は2-

(181)

例えば次塩素酸ナトリウム、並びに陽極酸化である。酸化は好ましくは、適当な不活性溶剤、例えばハロゲン炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素、アルコール、例えばメタノール又はエタノール、ケトン、例えばアセトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン、アミド、例えばジメチルホルムアミド、スルホン、例えばジメチルスルホン、液状有機カルボン酸、例えば酢酸、又は水又はこれらの溶剤の混合物、特に水を含む混合物、例えば酢酸水溶液中で室温で、冷却又は少し加熱しながら、即ち約-20℃〜約+90℃で、好ましくは約-20℃〜約+30℃で実施する。まず低温、即ち約-20℃〜約0℃でスルホキシド段階まで酸化し、これを場合により単離し、第二工程で比較的高い温度、例えば室温でスルホキシドをスルホンに、即ち式(Ⅰ)の1, 1-ジオキシドに酸化することによって、酸化を段階的に実施することができる。

後処理のため、場合によりなお存在する過剰の

(180)

位が有機シリル基で置換されているか、又は1-位が低級アルコキシ基若しくは低級アルキルチオ基で置換された低級アルコキシカルボニル基、又は場合により置換されたジフェニルメトキシカルボニル基を、例えば、場合により親核性化合物、例えばフェノール、アニソール又はエチレンチオグリコールを添加して、適当な酸、例えば酢酸又はトリフルオロ酢酸で処理することによって遊離カルボキシ基に変えることができる。適当に置換されたベンジルオキシカルボニル基、例えば4-ニトロベンジルオキシカルボニル基を化学的還元によって、例えば亜二チオン酸アルカリ金属塩、例えば亜二チオン酸ナトリウム、又は通常、金属又は金属塩と一緒に発生期の水素を生じうる水素イオン放出剤、例えば酸、特に適当なカルボン酸、例えば場合により例えばヒドロキシ基で置換された低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、乳酸、グリコール酸、ジフェニルグリコール酸、乳酸、マンデル酸、4-クロロマンデル酸又は酒石酸、又はアルコール又はチオールの存在で、好ましく

(182)

は水を添加して、還元性金属、例えば亜鉛、又は金属塩、例えばクロム(II)塩、例えば塩化クロム(II)で処理することによってゆりカルボキシル基に変えることができる。2-ハロゲン低級アルコキシカルボニル基を前記のように、還元性金属又は金属塩で処理することによって、場合により2-プロモ低級アルコキシカルボニル基を対応する2-ヨード低級アルコキシカルボニル基又はアロイルメトキシカルボニル基に変換した後、遊離カルボキシル基に変換することができ、その際アロイルメトキシカルボニル基を同様に親核性の、好ましくは塩形成試薬、例えばナトリウムチオフェノレート又は灰化ナトリウムで処理することによって脱離させることができる。置換2-シリルエトキシカルボニル基を大環状ポリエーテル(「クラウンエーテル」)の存在で弗化水素酸の弗化物陰イオンを生じる塩、例えばアルカリ金属弗化物、例えば弗化ナトリウム又は弗化カリウムで処理するか、又は非プロトン性極性溶剤、例えばジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルア

(183)

酸、例えば酢酸水溶液の存在で亜鉛で処理することによって分解することができる。アロイルメトキシカルボニルアミノ基を、親核性、好ましくは塩形成試薬、例えばナトリウムチオフェノレートで処理することによって分解させ、4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基をアルカリきんぞく亜二チオン酸塩、例えば亜二チオン酸ナトリウムで処理することによって分解することができる。場合により置換されたジフェニルメトキシカルボニルアミノ基、tert-低級アルコキシカルボニルアミノ基又は2-トリ置換シリルエトキシカルボニルアミノ基を適当な酸、例えば酢酸又はトリフルオロ酢酸で処理することによって分解することができ、場合により置換されたトリアリールメチルアミノ基、ホルミルアミノ基又は2-アセチル低級アルク-1-エン-1-イルアミノ基を場合により水の存在で、例えば酸、例えば鉍酸、例えば塩化水素酸、又は有機酸、例えば酢酸又はトリフルオロ酢酸で処理することによって分解することができ、有機シリル基で保護されたアミノ

(185)

セトアミドの存在で有機第四級塩基、例えばテトラ低級アルキルアンモニウムフルオリド又はトリ低級アルキルアリールアンモニウムフルオリド、例えばテトラエチルアンモニウムフルオリド又はテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することにより遊離カルボキシル基に変えることができる。有機シリル基、例えばトリ低級アルキルシリル基、例えばトリメチルシリル基でエステル化されたカルボキシル基を常法で加溶媒分解、例えば水、アルコール又は酸で処理することにより遊離させることができる。

保護されたアミノ基を自体公知の、保護基の種類により種々の方法で、好ましくは加溶媒分解又は還元により遊離させる。2-ハロゲン低級アルコキシカルボニルアミノ基を、場合により2-プロモ低級アルコキシカルボニルアミノ基を2-ヨード低級アルコキシカルボニルアミノ基、アロイルメトキシカルボニルアミノ基又は4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基に変えた後、例えば適当な化学的還元剤、例えば適当なカルボン

(184)

基を例えば加水分解又はアルコールシスによって分解することができる。2-ハロゲンアセチル基、例えば2-クロアセチル基で保護されたアミノ基を塩基の存在でチオ尿素で処理するか、又はチオ尿素のチオレート塩、例えばアルカリ金属チオレートで処理し、次いで生じた縮合生成物を加溶媒分解又は加水分解することによって分解することができる。2-置換シリルエトキシカルボニル基で保護されたアミノ基を、対応して保護されたカルボキシル基の遊離と関連して先に記載したように弗化水素酸の弗化物陰イオンを生じる塩で処理することによって遊離アミノ基に変えることができる。

アジド基の形で保護されたアミノ基を例えば酸、例えば酢酸の存在で亜鉛で処理することによって還元して遊離アミノ基に変える。接触水素添加は好ましくは不活性溶剤、例えばハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレン、又は水又は水と有機溶剤例えばアルコール若しくはジオキサンとの混合物中で約20℃〜25℃で、又は冷却又は加熱し

(186)

ながら実施する。

適当なアシル基、有機シリル基又は場合により置換された1-フェニル低級アルキル基で保護されたヒドロキシ基は、対応して保護されたアミノ基と同様に遊離させる。2,2-ジクロロアセチル基で保護されたヒドロキシ基を例えば塩基性加水分解することによって遊離させ、tert-低級アルキル基又は2-オキサ-又は2-チア脂肪族又は脂環式炭化水素基でエーテル化されたヒドロキシ基をアンダーリシス、例えば鉱酸又は強カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸で処理することによって遊離する。

保護された、特にエステル化されたスルホ基を保護されたカルボキシル基と同様に遊離させる。

前記の分解反応は、自体公知の条件下に、必要におうじて冷却又は加熱しながら、場合により不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気中で実施する。

故個の保護された官能基が存在する場合には、1個より多くの保護基が同時に、例えばアンダーリシス、例えばトリフルオロ酢酸又はヤ酸で処理

(187)

エステル化すべきカルボキシ基が反応性官能性誘導体の形で存在する式(Ⅰ)の化合物は、例えば、方法a)(アシル化)において説明した方法で式(Ⅰ)のカルボン酸を無機酸、カルボン酸、炭酸半エステル又はスルホン酸と縮合させるか、又はビニル性アルコールと縮合させることによって得られる混成酸又は活性エネテルである。

エステル化すべきアルコールの反応性官能性誘導体は、特に強無機酸との縮合によって形成されるエステル、例えば対応するハロゲニド、例えばクロリド、ブロミド又はヨード、又は対応する低級アルカンスルホニルオキシ化合物、例えばメタンスルホニルオキシ化合物又は4-メタンスルホニルオキシ化合物である。

エステル化すべきカルボキシル基が反応性官能性誘導体の形で存在する式(Ⅰ)の化合物を相応するアルコールでエステル化する場合、又はエステル化すべきカルボキシル基が遊離の形で存在する式(Ⅰ)の化合物を相応するアルコールの反応性官能性誘導体でエステル化する場合には、方法

(189)

するか、又は還元、たとえば亜鉛及び酢酸で処理することによって脱離されるように、保護基を選択する。

遊離カルボキシ基のエステル化：

遊離カルボキシ基、例えば遊離カルボキシ基 $R_3$ をエステル化カルボキシ基、特に生理学的条件下に分解しうるカルボキシ基に変換する反応は自体公知のエステル化法によって行い。例えばエステル化すべきカルボキシル基が遊離の形で存在し、他の官能基、例えばアミノ基又はヒドロキシ基が保護された形で存在する式(Ⅰ)の化合物又はエステル化すべきカルボキシ基が反応性官能性誘導体の形で存在する式(Ⅰ)の化合物、又は式(Ⅰ)の化合物の塩を相応するアルコール又はこのアルコールの反応性官能性誘導体と反応させる。

エステル化すべきカルボキシル基が遊離の形で存在する式(Ⅰ)の化合物を所望のアルコールでエステル化する場合、方法a)によるアシル化の場合と同じ縮合剤、例えばカルボジイミド及び同じ溶剤を使用し、同じ反応条件を保持する。

(188)

a)による式(Ⅲ)のカルボン酸の反応性官能性誘導体でアシル化する場合と同じ溶剤を使用し、同じ反応条件を保持する。

エステル化すべきカルボキシル基が反応性官能性誘導体の形で存在する式(Ⅰ)の化合物を、方法a)(アシル化)に記載した方法と同様にしてその場で製造し、単離することなく対応するアルコールと反応させることができる。

塩の形成：

式(Ⅰ)の化合物の塩を自体公知の方法で製造することができる。例えば酸性基を金属化合物、例えば適当なカルボン酸のアルカリ金属塩、例えば $\alpha$ -エチルカプロン酸のナトリウム塩又はカルボン酸ナトリウム、又はアンモニア又は適当な有機アミンと反応させることにより式(Ⅰ)の化合物の塩を形成させることができ、その際化学量論的又は小過剰の塩形成剤を使用するのが好ましい。式(Ⅰ)の化合物の酸付加塩は、常法で、例えば酸又は適当な陰イオン交換試薬で処理することによって得られる。式(Ⅰ)の化合物の分子内

(190)

塩は、例えば塩、例えば酸付加塩を、例えば弱塩基で等電点に中和するか、又は液体イオン交換体で処理することによって形成させることができる。

塩を常法で遊離化合物に変えることができ、金属塩及びアンモニウム塩を例えば適当な酸で処理して遊離化合物に変え、酸付加塩を例えば適当な塩基性試薬で処理して遊離化合物に変えることができる。

塩基性条件下に実施するすべての前記反応において、3-セフェム化合物の場合により部分的に2-セフェム化合物に異性化することができる。得られた2-セフェム化合物又は2-及び3-セフェム化合物の混合物を自体公知の方法で所望の3-セフェム化合物に異性化することができる。

異性体の混合物を自体公知の方法、例えば分別結晶、クロマトグラフィー等によって個々の異性体に分離することができる。

本発明方法は、中間生成物を出発物質として使用し、残りの工程をその中間生成物を用いて実施するか、又は方法を任意の段階で中断する実施態

(191)

用前に製造することができる。医薬製剤を好ましくは滅菌し、助剤、例えば保存剤、安定剤、混濁剤及び／又は乳化剤、溶解助剤、浸透圧調整用塩及び／又は緩衝剤を含んでいてよい。必要に於いて、別の薬学的に有用な物質、例えば他の活性物質を含んでいてよい本発明の医薬製剤は、約0.1%～100%、特に約1%～100%の有効物質を含む。

医薬製剤は、自体公知の方法で、例えば常用の溶解法又は凍結乾燥法で製造することができる。

#### 用途：

式(Ⅰ)の化合物、その水和物又は医薬に使用しうる塩は、抗生活性剤として医薬製剤の形で人又は動物の体の治療処置に、例えばグラム陽性又はグラム陰性細菌及び球菌、例えば腸内細菌、例えば大腸菌、肺炎桿菌又はプロテウス菌によって起こる感染症の治療に使用することができる。

感染の種類及び感染した生体の状態に応じて、体重約70 Kgの温血動物（人及び動物）の治療に皮下、静脈内又は筋肉内に1日約0.5g～約5g

(193)

量を含む。更に、出発原料を誘導体の形で使用するか、又は反応の間に形成させることができる。

このような出発原料を使用し、反応条件を、特に好ましいとして挙げた化合物を生ずるように選択するのが好ましい。

#### 医薬製剤：

式(Ⅰ)の医薬に使用しうる化合物、その水和物又は塩を医薬製剤の製造に使用することができる。

医薬製剤は、有効量の式(Ⅰ)の純粋な活性物質を単独で又は有効量の式(Ⅰ)の活性物質を無機又は有機の、固体又は液体の、医薬に使用しうる、好ましくは経口投与に好適な賦形剤と混合して含む。

本発明の式(Ⅰ)の活性物質を注射可能、例えば静脈に投与しうる製剤、又は注入溶液の形で使用するのが好ましい。このような溶液は等張水溶液又は懸濁液であるのが好ましく、これらは純粋な活性物質を含むか、又は賦形剤、例えばマンニットと一緒に活性物質を含む凍結乾燥製剤から使

(192)

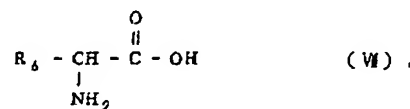
の投与量で使用する。

#### 出発原料：

本発明の化合物の製造方法に使用する出発原料は公知であるか、又は新規である場合には自体公知の方法で製造することができる。

式(Ⅱ)の出発原料及び保護された官能基を有する対応する化合物は、公知であるか、又は自体公知の方法で製造することができる。

$R_5$  及び  $R_6$  が式(Ⅰ)の下に挙げたものを表し、 $R_5$  及び  $R_6$  に存在する官能基が遊離又は保護された形で存在し、特に式(Ⅰ)の化合物の製造のため開発された式(Ⅲ)の化合物は新規であり、同様に本発明の対象である。この化合物は、例えば式(Ⅳ)：



〔式中  $R_6$  は式(Ⅰ)の下に挙げたものを表し、 $R_6$  中に存在する基は保護された形で存在する〕

(194)

の化合物中の 2-アミノ基を式 (V) :



(式中  $R_5$  は式 (I) の下に挙げたものを表し、 $R_5$  中に存在する官能基は保護された形で存在する) のスルホン酸、又はその反応性官能性酸誘導体又は塩でアシル化し、必要に応じて、得られた化合物に存在する保護基を脱離させ、及び/又は式 (III) の得られた化合物を式 (III) の他の化合物に変えることによって製造される。

式 (VI) の化合物において、 $R_6$  中に存在する官能基、例えばカルボキシ基、アミノ基又はヒドロキシ基は前記の保護基、例えばカルボキシル保護基、アミノ保護基又はヒドロキシ保護基で保護されている。式 (VI) の化合物中の 2-アミノ基は、場合によりスルホニル化反応を受ける基で保護されている。このような基は式 (IV) の出発原料に関して方法 b) (スルホニル化) の部分に記載したとおりである。

式 (V) の化合物において、 $R_6$  中に存在する官能基、例えばカルボキシ基、アミノ基又はヒド

(195)

の公知であるか、又は公知方法で製造しうる 2-セフェム化合物から出発して、式 (VI) の 2-セフェム化合物をアシル化法 a) と同様にして、又はスルホニル化法 b) と同様にして製造することができる。更に、式 (VI) の 2-セフェム化合物を方法 a) 及び b) において、特に塩基性条件で操作する場合に、副生成物として製造することができる。

次に、実施例に基づいて本発明を説明する。温度は摂氏で示す。UV スペクトルの波長はナノメートル (nm) で、 $\epsilon$  値を括弧内に示す。IR スペクトルについては、波長 (cm) を示す。

実施例には、下記の略記号を使用する：

BOC : tert-ブチルオキシカルボニル

Cbz : カルボベンジルオキシ

m.p. : 融点

TLC : スイス国ビルスフェルデンのアンテック社

(Fa. Antec) のシリカゲル板 SL 254 上の薄層クロマトグラム

Rf 96 : sec-ブタノール-氷酢酸-水の 6/7 :

(197)

ロキシ基は前記の保護基、例えばカルボキシル保護基、アミノ保護基又はヒドロキシ保護基で保護されている。

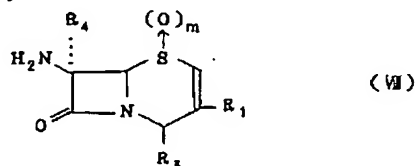
式 (VI) の化合物を式 (V) のスルホン酸又はその反応性官能性誘導体でスルホニル化する反応は、方法 b) (スルホニル化) に記載したのと同様の方法で行う。

保護された官能基を有する式 (III) の得られた化合物中の保護基を場合により選択的に脱離させるか、又は場合によりアシル化反応の際に脱離した官能基を保護することができる。

式 (IV) 及び (V) の化合物並びに保護された官能基を有する対応する化合物は公知であるか、又は自体公知の方法で製造することができる。

式 (VI) の 2-セフェム化合物は新規である。

式 (VII) :



(196)

10 : 23 の溶剤系での Rf-値は

例 1

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例 1 b) で得られる 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6 g を 4 ml の  $CH_2Cl_2$  及び 0.62 ml のアニソールの混合物に室温で溶解させる。次に、0℃に冷却した  $CF_3COOH$  10 ml を加え、冷却しないで 45 分間攪拌する。ヘキサンとエーテルの (2 : 1) 750 ml を添加した後、混合物を 5 分攪拌し、沈殿を吸引濾過し、ヘキサンとエーテルとの (1 : 1) 混合物 100 ml で洗浄する。次いで、濾過残渣をメタノール 20 ml に溶かし、水 100 ml を加え、1 N 苛性ソーダ水溶液を添加して pH 7 に調節し、酢酸エチル

(198)



で抽出する。有機相を水で3回洗浄する。水相を全部合わせ、真空中で約10 mlに濃縮する。この溶液をシリカゲル(アンテク Opti U.P.C.-12)130 gでクロマトグラフィー(溶離剤、フラクション1~25には水、その後のフラクションには水とCH<sub>3</sub>CNとの95:5の混合物;フラクションの量25 ml)する。生成物を含むフラクションを合わせ、約10 mlの容量に濃縮し、エタノール400 ml中に入れる。沈殿した生成物を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルでそれぞれ2回洗浄し、乾燥する。標題化合物の水和物が得られる。融点:180℃以上(分解)、 $[\alpha]_D^{20} = +10.1 \pm 1.0$  (H<sub>2</sub>O中0.95%), IR: 3600~2400 (広い), 1170, 1748 (ショルダー), 1730 (ショルダー), 1692, 1610, 1530 (ヌジール); UV: 253 (12100; H<sub>2</sub>O)

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホンアミノアセトアミド]-

(199)

-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

酢酸とアセトニトリルとの(1:1)混合物60 ml中の例1 d)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル5.7 gの溶液に0℃で攪拌しながら亜鉛末5.7 gを少量ずつ10分かけて添加し、次いで0℃で更に3時間攪拌する。反応溶液から亜鉛残渣を吸引濾過して除き、アセトニトリルで洗浄し、回転蒸発機で濃縮する。残渣に水を加え、2N NaOHでpH 8に調節し、酢酸エチルで抽出し、NaCl溶液で中性になるまで洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して得られた粗製生成物をシリカゲル180 gでクロマトグラフィー処理し、その際150 mlのフラクションを取る。溶離剤:酢酸エチル及び酢酸エチル

(201)

3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例1 e)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.2 gを無水テトラヒドロフラン30 ml及びピリジン0.37 ml中でメタンスルホクロリド0.39 mlと共に室温で3時間攪拌する。次に、真空中で濃縮し、酢酸エチルに取り、1N塩酸及びNaCl溶液で洗浄し、1N NaHCO<sub>3</sub>溶液で中和し、再度NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空中で濃縮する。生じる粗製生成物をシリカゲル200 gでクロマトグラフィー処理する(フラクション量50 ml、溶離剤:エーテル)。生成物を含むフラクションを合わせることにより標題の化合物が得られる。IR: 3400, 1780, 1715 (広い), 1630, 1525 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 257 (13800; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

e) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)

(200)

とメタノールとの混合物(9:1)。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発させ、蒸発残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ヘキサシから沈殿させることによって標題の化合物が得られる; IR: 3370, 1780, 1740~1690 (広い), 1600 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 257 (10500; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

d) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例1 e)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-酢酸4.3 g及び3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.2 gを無水テトラヒドロフラン50 ml中にヒドロキベンゾトリアゾール0.8 gと一緒に溶解する。次に、直ちに、1½時間後及び3時間後にその都度テトラヒドロフ

(202)

ン 60 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.71 g を加え、室温で合計 6 時間攪拌する。反応混合物をヘキサンとエーテルとの (9:1) 混合物 1 L 上に注ぎ、吸引濾過し、ヘキサンで洗浄する。残渣を酢酸エチル 1 L 中に加え、攪拌する。酢酸エチルに不溶のジシクロヘキシル尿素を濾去し、酢酸エチル溶液を順次飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩溶液で洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた後、粗製生成物をシリカゲル 200 g でクロマトグラフィー処理する (フラクション 150 ml; 溶離剤: ヘキサンとエーテルとの 7:3 混合物)。その際、標題の化合物が得られる。IR: 3390, 1780, 1725 (広い), 1690, 1635, 1528 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 259 (13330;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )。

e) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - 酢酸

例 1 f) で得られる (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -

(203)

ドロフラン 50 ml 中のクロロ酢酸 - 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステル 4.4 ml の溶液を 5 ~ 10 °C で滴加し、氷浴中で 1 時間攪拌する。その後、回転蒸発機で濃縮し、酢酸エチルに取り、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及び飽和  $\text{NaCl}$  溶液で中性点になるまで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。生じる粗製生成物をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する (200 ml のフラクション; 溶離剤: ヘキサンとエーテルとの 1:1 混合物)。生成物を含むフラクションを結晶させた後、標題の化合物が得られる。IR: 3407, 1750 (ショールダー), 1737, 1726 (ショールダー), 1540, 1502 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 258 (8806;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。

例 2

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステルナトリウム塩

例 2 b) により得られる 7β - ((2R, S) -

(205)

(2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - 酢酸メチルエステル 5 g をメタノール 50 ml に溶かす。次に、1 N  $\text{NaOH}$  水溶液 25 ml を添加し、室温で 1/2 時間攪拌する。次に酢酸エチルで抽出し、水で 2 回洗浄する。その後、含した水性部分を 0 °C に冷却し、4 N 塩酸で pH 3 に調節し、酢酸エチルで抽出し、飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で中性になるまで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。こうして生成した標題の化合物を、特性決定をすることなく、更に処理する。

IR: 3300 ~ 2750 (広い), 1725 (広い), 1540, 1500 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。

f) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - 酢酸メチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - グリシンメチルエステル 8.61 g を無水テトラヒドロフラン 5 ml とピリジン 2.66 ml の混合物に溶かす。次に、無水テトラヒ

(204)

2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.41 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  6 ml 及びアニソール 2 ml 中で例 1 a) と同様にしてトリフルオロ酢酸 25 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 200 °C 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +117^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 1.05 %); IR: 3600 ~ 2500, 1760, 1680, 1600, 1520 (ヌジール); UV 250 (10000;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 2 a) により得られる 7β - ((2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - アミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル - p - t

(206)

ルエンスルホン酸塩1gを無水テトラヒドロフラン10ml及びピリジン0.219ml中で0℃でメタンスルホクロリド0.119mlと例1b)と同様にして反応させ、後処理する。生じた粗製生成物をシリカゲル50gでクロマトグラフィー処理する(溶離剤:トルエン-酢酸エチル9:1及び85:15;フラクション量50ml)。生成物を含むフラクションを合し、蒸発させる。蒸発残渣を塩化メチレンとヘキサンとの混合物から沈殿させる。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中1.07%); IR: 3400, 3290, 1780, 1715, 1690 (ショルダー), 1630, 1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259 (14300; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

以下余白

(207)

例2c)により得られる(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-BOC-アミノ酢酸2.21gを無水テトラヒドロフラン50mlに溶かし、-20℃に冷却し、順次N-メチルモルホリン0.756ml及びクロロ酢酸イソブチルエステル0.728mlを加える。-20℃で3時間攪拌し、温度を-40℃に低下させ、7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.0gを固体の形で添加し、-40℃で10分攪拌し、0℃で2 $\frac{1}{2}$ 時間攪拌し、次いで下記のように後処理する:

反応混合物を酢酸エチルに取り、順次1N塩酸水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びNaCl溶液で中性点まで洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮し、粗製生成物をシリカゲル100gでクロマトグラフィー処理する(溶離剤:トルエンと酢酸エチルとの9:5:5の混合物及び4:1の混合物;フラクション量100ml)。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発させ、蒸発残渣を塩化メチレンとエーテルとの混合物か

(209)

出発原料を下記のように製造する:

c) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩

例2d)により得られる7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-BOC-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.21gをアセトニトリル100ml中のp-トルエンスルホン酸モノ水和物3.8gと室温で8時間攪拌する。エーテル1000mlで沈殿させ、沈殿を吸引し、エーテル500mlで洗浄し、真空中で乾燥した後、得られた微細の化合物を特性決定なく更に処理する。

d) 7β-[(2R, S)-2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-BOC-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(208)

ら沈殿させる。標題の化合物が得られる; $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中0.86%); IR: 3390, 1778, 1715, 1692, 1635, 1528 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (14500; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

e) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-BOC-アミノ酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシンメチルエステル15gをメタノール52.5mlと水34.5mlとの混合物中で1N苛性ソーダ水溶液105mlと共に室温で1時間攪拌する。次に、酢酸エチルで抽出し、毎回50mlの水で2回洗浄する。合した水相をジオキサン100ml及びジ-*t*-ブチル-ピロカーボネート14gを加え、次いで室温で3時間攪拌し、その際1N苛性ソーダを添加してpHを8に保持する(滴定器)。次に酢酸エチルで抽出し、水で3回洗浄する。合せた水性部分を4N塩酸で0℃でpH2に調節し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を食塩溶液で中性になるまで洗浄し、硫酸ナ

(210)

トリウム上で乾燥し、真空中で濃縮する。生じた粗製生成物メタノール-塩化メチレン-エーテル-ヘキサン混合物から再結晶させる。その際、標題の化合物が得られる；融点168℃；IR：3410、3300~2800（広い）、1760（シオール）、1725、1540、1500（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）。

例3

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

例3b) により得られた7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル0.4gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.98ml及びアニソール0.3ml中で例1a)と同様にしてトリフルオロ酢酸3.7mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させ

(211)

+15°±1°（CHCl<sub>3</sub>中0.77%）；IR：3390、3280、1770、1835、1690、1620、1590、1530（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；UV：262（29800；C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH）。

c) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(4-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例4a) により得られる7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩3.27gを無水テトラヒドロフラン30ml及びピリジン0.72ml中で室温で4-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ベンゼンスルホクロリド2.58gと例1b)と同様に反応させ、後処理する。生じる粗製生成物をシリカゲル100gでクロマトグラフ

(213)

る。標題の化合物の水和物が得られる；融点205℃以上（分解）；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+102°±1°（H<sub>2</sub>O中0.78%）；IR：3600~2500（広い）、1760、1680、1620（シオール）、1595、1520（ヌジール）；UV：259（21000；H<sub>2</sub>O）。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例3c) により得られた7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(4-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-アセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル0.95gをアセトニトリルと酢酸との1：1混合物10ml中で亜鉛末0.87gと例1c)と同様に反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。その際標題の化合物が得られる。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=

(212)

ィー処理する〔溶離剤：トルエン-酢酸エチル（9：1）及び（85：15）；フラクション量100ml〕。生成物を含むフラクションを合し、濃縮し、塩化メチレン-ヘキサンから沈殿させる。標題の化合物が得られる。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+7°±1°（CHCl<sub>3</sub>中0.94%）；IR：3400、3280、1770、1750、1735、1590、1530（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；UV：254（36400；C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH）。

d) 4-(2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ベンゼンスルホニルクロリド

スルファニル酸17.3gをピリジン100ml中に0℃で懸濁する。次に、クロロ酢酸-2, 2, 2-トリクロロエチルエステル15.1mlを0℃で激しく攪拌しながら1時間かけて滴加し、続いて室温で16時間攪拌する。次に、真空中で蒸発乾燥し、数回トルエン中に取り、その都度蒸発させる。最後に、蒸発残渣を真空中で50℃で60時間乾燥する。次に、無水クロロホルム250ml中に懸濁し、40℃に加温する。その後、合計33.75gの固体五塩化燐を少量ずつ攪拌しながら

(214)

ら40℃で1時間かけて添加し、続いて4時間加熱還流する。冷却した反応混合物をトルエン2.7g中に取り、氷水で4回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させる。粗製生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ とヘキサンとの混合物から結晶した後、標題の化合物が得られる。融点90~91°; IR: 1757, 1591, 1525, 1407, 1375 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。

例4、

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2gを無水酢酸50ml中で10%パラジウム/活性炭・触媒2gの存在で水素添加する。1当量の水素が吸収された後(水素添加の際に避ける

(215)

ジフェニルメチルエステル3.63gを例2dと同様に反応させ(N-メチルモルホリン1.38ml; クロロ酢酸イソブチルエステル1.33ml; テトラヒドロフラン14.2ml)、後処理し、クロマトグラフィー処理し(溶離剤: トルエン-酢酸エステル(9:1及び4:1); フラクション量300ml)、沈殿する。標題の化合物が得られる。

$[\alpha]_D^{20} = +12.0 \pm 1.0$  ( $\text{CHCl}_3$  中1.04g); IR: 3400, 1790, 1727, 1698, 1638, 1543, 1498 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 258 (15000;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)アミノ酢酸

例4d)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-Cbz-アミノ酢酸メチルエステル7.4gをメタノール270mlに溶かす。次に、1N苛性ソーダ水溶液60mlを加え、室温で3時間撹拌する。例1。)と同様に後処理した後、標題の化合物が得

(217)

$\text{CO}_2$ をKOH水溶液に吸収させる)、反応を中断し、触媒を除去し、真空中で蒸発乾燥する。蒸発残渣を酢酸エチルに取り、順次1N  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及びNaCl溶液で中性点まで洗浄する。次に、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発する。粗製アミンをアセトニトリル20mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸モノ水和物1.0gを添加し、室温で10分間撹拌する。エーテル500mlで沈殿させ、沈殿を吸引ろ過し、エーテル250mlで洗浄し、真空中で乾燥した後、例2c)に配収したトルエンスルホン酸塩と同一の標題の化合物が得られる。

出発原料は下記のようにして製造する:

b) 7β-[(2R, S)-2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例4c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸4.4g及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸

(216)

られる。IR: 3410, 3300~2800(広い), 1760(シールド), 1725, 1542, 1503 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 259 (8400;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )。

d) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-Cbz-アミノ酢酸メチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシンメチルエステル8.61gを無水テトラヒドロフラン85mlとピリジン2.66mlとの混合物に溶かす。次に、無水ジオキサン50ml中のベンジルオキシカルボニルクロリド4.74mlの溶液を0℃で撹拌しながら15分かけて滴加し、0℃で3時間撹拌する。次に、酢酸エチルに取り、1N HCl水溶液、1N  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及び飽和NaCl水溶液で中性点になるまで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発する。生じる粗製生成物をシリカゲル400gでクロマトグラフィー処理する(500mlのフラクション: 溶離剤: トルエン-酢酸エステル95:5)。生成物を含むフラクションを合せた後、標題の化合物

(218)

が得られる。IR: 3410、1748 (ショールダー)、1540、1502; UV: 258 (8800; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

例5

a)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホンアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例5b)により得られた $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホンアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.367gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3.6ml及びアニソール1.12ml中でトリフルオロ酢酸1.39mlと例1a)により反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題化合物の水和物が得られる。融点205℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.73%) ; IR: 3600、2500 (広い)、1760、1680、1640 (ショールダー)、1600、1520 (ヌジョー

(219)

アゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノカルボニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イルスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例6b)により得られる $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノカルボニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イルスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.5gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9ml及びアニソール1.27ml中でトリフルオロ酢酸2.0mlと例1a)と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題化合物の水和物が得られる。融点220℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.93%) ; IR: 3600~2500 (広い)、1766、1690、1605、1520 (ヌジョール); UV: 262 (14800; H<sub>2</sub>O)。

b)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチル

(221)

ル); UV: 251 (9800; H<sub>2</sub>O)。

b)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホンアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

$7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩3.5gを無水テトラヒドロフラン40ml中でピリジン1mlの存在でエタンスルホンクロリド0.8mlと例1b)と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.97%) ; IR: 3380、3280、1775、1710、1690 (ショールダー)、1630、1525 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV: 258 (14300; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

例6

a)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチ

(220)

アミノカルボニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イルスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例6c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノカルボニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イルスルホンアミノ)-酢酸4.5g及び $7\beta$ -アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.3gを無水テトラヒドロフラン50ml中でヒドロキシベンゾトリアゾール0.8gと一緒に溶かす。次に、直ちに、並びに1 $\frac{1}{2}$ 時間後及び3時間後にそれぞれテトラヒドロフラン60ml中のジクロヘキシルカルボジイミド0.71gを添加し、室温で合計6時間攪拌する。反応混合物をエキサンとエーテルと9:1混合物1ℓ上に注ぎ、吸引ろ過し、ヘキサンで洗浄する。残渣を酢酸エチル1ℓ中に加え、攪拌する。酢酸エチルに不溶のジクロヘキシル尿素をろ去し、酢酸エチル溶液を順次飽和炭

(222)

酸水素ナトリウム溶液及び食塩溶液で洗浄する。酢酸エチル相を乾燥し、蒸発した後生じる粗製生成物をシリカゲル200gでクロマトグラフィー処理する(溶離剤:エーテル-酢酸エチル(1:1)及び酢酸エチル;フラクション量100ml)。生成物を含むフラクションを合わせ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ヘキサンから再沈殿させた後、標題の化合物が得られる;  $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中1.01%) ; IR: 3400~2806, 1778, 1700, 1530 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; UV: 263 (21660;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )。

出発原料を下記のように製造する:

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノカルボニルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシン2.73gを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  24ml中でN,O-ビス-(トリメチルシリル)-アセトアミド8mlと共に、遊流器を付けて加熱

(223)

トリフルオロ酢酸12mlと例1aと同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる; 融点206℃以上(分解); IR: 3600~2500, 1765, 1680, 1600, 1520 (ヌジュール); UV: 250 (10500;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例7c)により得られる7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.36gを無水テトラヒドロフラン50ml及びピリジン0.56ml中でメタンスルホニルクロリド0.81mlと例1b)と同様にして反応させ(反応時間16時間)、後処理する。生じる粗製生成物を例2b)と同様にしてクロマトグラフィー処理する。その際、標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$

(225)

する。その際遊明な溶液が生じる。次に0℃まで冷却し、ピリジン0.81ml及び2-メチルアミノカルボニルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホクロリド3.8gを順次加え、続いて0℃で1時間、室温で16時間攪拌する。次に、酢酸エチル中に取り、1N塩酸で2回、飽和NaCl水溶液で4回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発乾燥する。生じる標題の化合物を、特性決定をすることなく、更に処理する(例6b)。

例7

a) 7β-[(2R)-2-(アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例7b)により得られる7β-[(2R)-2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.21gを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3ml及びアニソール1ml中で

(224)

( $\text{CHCl}_3$  中0.94%) ; IR: 3400, 3290, 1780, 1715, 1690 (ショルダー), 1630, 1530 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; UV: 259。

出発原料は下記のようにして製造することができる:

c) 7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例7d)により得られる7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4gをジオキサン70mlと酢酸1.37mlとの混合物中でチオ尿素0.94gと室温で5時間、次に50℃で10時間攪拌する。次に、酢酸エチルで希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液飽和 $\text{NaCl}$ 水溶液中で中性点まで洗浄する。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、蒸発した後得られた粗製標題の化合物が直接更に処理する(例7b)。

(226)

d) 7β-( (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノアセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び7β-( (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノアセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノ酢酸9.6gをテトラヒドロフラン80ml中で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル9.1gと例6b)と同様にして反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール2.4g; それぞれ20mlのテトラヒドロフラン中のジシクロヘキシルカルボジイミド2.2gと3回)、後処理する。生じる粗製生成物を同量ずつ4つに分けてそれぞれシリカゲル500gでクロマトグラフィー処理する(溶離剤: トルエンと酢酸エチルの85:15混合物; 25mlのフラクション)。

(227)

1520(広い)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV:

259(14200; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

e) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノ酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシンメチルエステル10gをメタノール35mlに溶かし、H<sub>2</sub>O 23ml及び1N水酸化ナトリウム水溶液70mlを順次加える。次に、混合物を室温で1時間攪拌する。次に、混合物を0℃に冷却し、塩化クロロアセチル2.9mlを5分かけて滴加し、その間2N水酸化ナトリウム溶液(滴定器)を添加してpHを10に一定に保持すべきである。次に、pH10で0℃で(2N NaOH; 滴定器)、混合物を更に2時間攪拌する。後処理のため、混合物を4N塩酸でpH2に調節し、酢酸エチルで抽出し、飽和NaCl水溶液で6回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した後得られる粗製生成物をCH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンから再沈殿させる。こうして標題の化合

(229)

その際まず(2R)-標題化合物が溶離される。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° ± 1° (CHCl<sub>3</sub> 中0.81g); IR: 3380, 3250, 1780, 1715, 1700 (ショルダー), 1670, 1510 (広い) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258(13500; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

(2R)-及び(2S)-化合物について、アシル側鎖における酢酸のC-2-炭素原子の配置決定は旋光度の変化及びウレイドセファロsporinとのNMRの比較(CH-7)に基づいて行なう; 例えば、ブロイエル(H. Bröuer)ら著、J. Antibiot. 31巻546-560頁及びドイツ特許出願公開第2924296号公報。

引続き溶離されるフラクションは、対応する(2S)-異性体と前記化合物との2成分混合物から成り、クロマトグラフィー処理を繰返すことによって更に分離することができる。最後に、純粋な(2S)-標題化合物が溶離される。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +42° ± 1° (CHCl<sub>3</sub> 中0.82g); IR: 3390, 3270, 1780, 1715, 1700 (ショルダー), 1670 (ショルダー)。

(228)

物が得られ、これを直接更に処理する(例7d)。

例8

a) 7β-( (2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例8b)により得られる7β-( (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.4gを例1a)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6ml及びアニソール2ml中でトリフルオロ酢酸25mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる; 融点200℃以上(分解); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +126° ± 1° (H<sub>2</sub>O 中0.94g); IR: 2600 ~ 2500, 1760, 1680, 1600, 1520 (×ジョール); UV: 250(9900; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-( (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニル

(230)



アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カル  
ボン酸ジフェニルメチルエステル

例8c)により得られる7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.48gを例7b)と同様にしてテトラヒドロフラン5ml及びピリジン0.58ml中でメタンスルホン酸クロリド0.83mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。  
 $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.89%);  
 IR: 3400、3290、1780、1715、1690(シウ-ル-ル)、1630、1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259 (14400; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

出発原料を下記のようにして製造する:

c) 7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例7d)により得られる7β-[(2S)-2-

(231)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml及びアニソール0.57ml中でトリフルオロ酢酸1.5mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿される。標題の化合物の水和物が得られる。融点220℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.92%); IR: 3600~2500(広い)、1760、1690、1600、1520(ヌジウ-ル); UV: 263 (14800; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホニルアミノ)-酢酸3g及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.83gを例6b)と同様にしてテトラヒド

(233)

- (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.89gを例7d)と同様にしてチオ尿素0.91g(ジオキサン70ml及び酢酸1.34ml)0.91gと反応させ、後処理する。こうして粗製生成物として得られる標題の化合物を直接更に処理する(例8b)。

例9

a) 7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例9b)により得られる7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2gを例1a)と同様にし

(232)

フラン40ml中で反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール0.8g、毎回テトラヒドロフラン40ml中でジシクロヘキシルカルボジイミド0.47gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.82%); IR: 3400~2700(広い)、1778、1720~1690(広い)、1525 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 263 (20900; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)。

例10

a) 7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1R,S)-1-シアノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例10b)により得られる7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1R,S)-1-シアノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.18

(234)

gを例1 a)と同様にして、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8 ml及びアニソール 2.5 ml中でトリフルオロ酢酸 9.0 mlと反応させ、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる：融点 $180^\circ$ 以上（分解）； $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中 0.91%）；IR：3600～2400（広い）、2255、1760、1680、1640（ショルダー）、1605、1520（ヌージュール）；UV：250（100000： $\text{H}_2\text{O}$ ）。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-((1R, S)-1-シアノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例10 c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-((1R, S)-1-シアノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 3.92 g及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルエステル 3.3 gを例6 b)と同様にしてテトラヒドロフラ

(235)

リル)アセトアミド 8 ml；ピリジン 0.81 ml)、後処理する。得られた標題の化合物を、特性決定することなく、更に処理する。

例11

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

塩化メチレン 3 ml及びトリフルオロ酢酸 2.0 ml中の、例11 b)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸 1.6 gの溶液を室温で30分間攪拌し、次に真空中で濃縮する。残渣をジエチルエーテルと共に振り合わせる。生成物をメタノール 2.0 ml中に溶かし、メタノール中のナトリウム 2-エチルヘキサノエートの5.0%溶液でpH 7.0に調節する。沈殿した生成物を濾別

(237)

ン 3.0 ml中で反応させ（ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.915 g、毎回テトラヒドロフラン 7 ml中のジクロロヘキシルカルボジイミド 0.8 gと3回）、後処理する。粗生成物をクロマトグラフィー処理し（溶離剤：トルエン/酢酸エチル 9：1、フラクション数 250 ml）、生成物を含むフラクションを合わせ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ヘキサンから再沈殿させた後、標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ 中 1.02%）；IR：3400、3300、2250（弱い）、1780、1720、1700（ショルダー）、1635、1530 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )；UV：258（14200； $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ）。

出発原料は下記のようにして製造する：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-((1R, S)-2-シアノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシン 2.73 gを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2.4 ml中で1-シアノエタンスルホニルクロリド 2.3 gと反応させ（N, O-ビス(トリメチルシ

(236)

リ、クロマトグラフィー処理する。Rf 約 0.60（シリカゲル Opti UPC 12、水/メタノール 95：5）の標題の化合物が得られる。IR（ヌージュール）：3310、1765、1610、1155。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド)-3-セフェム-4-カルボン酸

例11 c)により得られる(2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸 2.3 g（6.5ミリモル）及びN-メチルモルホリン 0.77 mlを $-5^\circ\text{C}$ で塩化メチレン 2.5 ml中の塩化オキサリル 0.63 ml及びN, N-ジメチルホルムアミド 0.56 mlから製造したヴィルスマイセー（Vilsmeier）試薬の攪拌懸濁液中に導入する。混合物を $0^\circ\text{C}$ で30分間攪拌し、次に $-10^\circ\text{C}$ に冷却する。この混合物に、塩化メチレン 2.0 ml及びN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 6.8 ml中の3-アセトキシメチル-7β-

(238)

アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸 1.69g  
(6.2ミリモル)の新しく調製した溶液を滴加し、  
混合物を窒素雰囲気下で0℃で2時間攪拌する。  
反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、希炭酸  
水素ナトリウム水溶液で抽出する。水性抽出液を  
2N HClでpH 2.0に調節し、酢酸エチルで抽出す  
る。有機相を分離し、希塩化ナトリウム水溶液で  
洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で  
濃縮する。標題の化合物が得られる。Rf 96:約  
0.45(シリカゲル); IR(ヌジュール):  
1765, 1160。

出発原料は下記のようにして製造する。

c) (2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタ  
ンスルホニルアミノ酢酸

水酸化カリウム 4.4g及び水 36.5mlを95%  
のエタノール 90ml中の例 11d)により得られ  
る(2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタ  
ンスルホニルアミノ酢酸メチルエステル 5.0g

(239)

物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、  
希重炭酸ナトリウム水溶液、水、1N塩酸及び塩  
化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシ  
ウム上で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲル上  
でトルエン及び増加する割合の酢酸エチルを用い  
てクロマトグラフィー処理した後、標題の化合物  
が得られる。Rf: 0.35(シリカゲル、トルエン  
/酢酸エチル 1:1); NMR(60MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
1.56, 2.96, 3.70, 5.65 ppm。

e) (2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-アミ  
ノ酢酸メチルエステル

メタノール 250ml中の2-(5-BOC-アミ  
ノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-  
2-ヒドロキシミノ酢酸メチルエステル 25.0  
g(82.5ミリモル)及び10%パラジウム付活  
性炭触媒 2.5gの懸濁液を室温で24時間水素添  
加する。反応混合物をハイフロースーパーセル  
(Hyflo-Supercel)<sup>®</sup>上で濾過し、濾液を真空中  
で濃縮する。0.15のRf値(シリカゲル、クロロ

(241)

(13.6ミリモル)の溶液に加え、混合物を室温  
で1.5時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮  
し、残渣を水に溶かし、溶液を希塩酸でpH 8.5に  
調節し、酢酸エチルで抽出する。水相を分離し、  
2N HClでpH 2.0に調節し、酢酸エチルで抽出す  
る。有機相を分離し、塩化ナトリウム水溶液で洗  
浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮する。  
標題の化合物が得られる。Rf 96:約0.50(シ  
リカゲル); UV: 217(5300), 245  
(7700, エタノール)。

d) (2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタ  
ンスルホニルアミノ酢酸メチルエステル

トリエチルアミン 6ml及び塩化メチレン 15ml  
中の塩化メシル 2.8mlの溶液を-5℃で塩化メチ  
レン 30ml中の例 11a)により得られた(2R,  
S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チ  
アジアゾール-3-イル)-2-アミノ酢酸メチ  
ルエステル 8.6g(29.6ミリモル)の溶液に加え、  
混合物を0℃で1.5時間攪拌する。反応混合

(240)

ホルム(メタノール 95:5)を有する標題の化  
合物が得られる; NMR(60MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
1.56, 3.80, 7.07。

例 12

a) 7β-[ (2R, S)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メ  
タンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

塩化メチレン 5ml及びアニソール 1.7ml中の例  
12b)により得られる7β-[ (2R, S)-  
2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジア  
ゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミ  
ノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボシ  
酸ジフェニルメチルエステル 2.3g(3.30ミリ  
モル)の溶液に例 11a)と同様にトリフルオロ  
酢酸 23mlを添加し、混合物を攪拌し、濃縮する。  
残渣をジエチルエーテルと共に擦り台せる。生成  
物をメタノール 15mlに溶かし、メタノール中の  
ナトリウム 2-エチルヘキサノエートの50%溶  
液でpH 7.0に調節し、酢酸エチルを添加する。沈

(242)

酸した生成物を分別し、クロマトグラフィー処理する(シリカゲルOpti-UPC 12)。0.70のRf値(シリカゲルOpti-UPC 12、水/メタノール95:5)を有する標題の化合物が得られる;

IR (ヌジュール): 3310, 1765, 1600, 1155。

b) 7β-[(2R, S)-2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン15 ml中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.55 g及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.25 gを0℃で無水テトラヒドロフラン25 ml中の2-(5-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸1.80 g (5.0ミリモル)及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.83 g (5ミリモル)の溶液を加え、混合物を

(243)

加し、混合物を真空雰囲気下に25℃で90分攪拌し、次に0℃でジエチルエーテル100 mlを加える。ベージュ色沈殿を浮取し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、水10 mlに溶かした後、酢酸ニチル(4×5 ml)で抽出する。酸性水相(pH約1.8)を0℃に冷却し、2N水酸化ナトリウム溶液を滴加してpH 5に調節し、エタノール40 mlを添加する。生成する沈殿を浮取し、エタノール/水(3:1)で洗浄し、有機溶剤を完全に除去するため、水約10 ml中のスラリーとし、回転蒸発器で濃縮する。乾燥(25℃/0.05 mmHgで16時間)した後、標題の化合物がモノ水和物の形で得られる。融点210℃以上(分解); TLC(シリカゲル、ニンヒドリンで顕色): Rf 96:約0.15;  $[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ \pm 1^\circ$  (0.1 N HCl中0.959 g); UV: 250 (15000; 0.1 N HCl)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアジアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(245)

0℃で3.5時間攪拌し、次に室温に加熱する。反応混合物を浮した後、浮液を酢酸エチルで希釈し、希重炭酸ナトリウム水溶液、塩酸及び塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をエーテルで滴定した後、標題の化合物が得られる。Rf: 0.65 (シリカゲル、酢酸エチル)。

例13

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアジアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

冷トリフルオロ酢酸11 mlを無水塩化メチレン11 ml中の例13b)により得られた3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアジアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.2 g (2.4ミリモル)及びアニソール2.2 mlの0℃に冷却した溶液に添

(244)

イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン60 ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド6.81 g (33ミリモル)の溶液を例12b)と同様に無水テトラヒドロフラン240 ml中の例13c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアジアゾール-4-イル)-酢酸1.44 g (30ミリモル)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール4.05 g (30ミリモル)の、0℃に冷却した溶液に約15分かけて添加し、その後、3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.83 g (27ミリモル)を添加する。室温で4時間反応させた後、沈殿したN, N'-ジシクロヘキシル尿素を浮別し、浮液を回転蒸発器中で濃縮する。混合物を例12b)と同様に処理し、標題の化合物が得られる; Rf: 約0.50 (シリカゲル、炭素、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

(246)

出発原料は下記のようにして製造する。

o) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノエタ  
ンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノ  
チアゾール - 4 - イル) - 酢酸

ジオキサン 160 ml 及び水 80 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸及び無水炭酸ナトリウム 11.3 g の良く攪拌した懸濁液に室温で一底に全部加える。2 時間後、0℃に冷却した反応混合物を 4 N 塩酸で約 pH 2 に調節し、酢酸エチル (2 × 300 ml) で抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。まだ油性の残渣を石油エーテルと攪り合わせ、ろ過し、乾燥した後、標題の化合物を僅かにベージュ色の粉末として単離することができる：融点 83℃以上 (分解)；Rf 96：約 0.65 (シリカゲル、UV 366)。

d) (2R, S) - 2 - (2 - アミノエタンスル  
ホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾ

(247)

ゾール - 4 - イル) - 酢酸

無水塩化メチレン 273 ml 中の (2R, S) - 2 - アミノ - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 27.3 g (0.1 モル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O - ビス (トリメチルシリル) - アセトアミド 80.3 ml (0.33 モル) 及び 30 分後に N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド 10 ml を攪拌しながら添加する。25℃で全部で 2½ 時間の反応時間後に、澄明な反応混合物を 0℃に冷却し、無水ピリジン 8.1 ml 及び無水塩化メチレン 150 ml に溶かした 2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホニルクロリド 31.9 g (0.1 モル) を加える。室温で 2.5 時間反応させた後、溶剤を留去し、酢酸エチル 1 l に溶かした残渣を 1 N 塩酸 250 ml で 2 回、飽和塩化ナトリウム溶液 200 ml で 2 回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去した後、標題の化合物が淡黄色粉末の形で得られる。Rf 96：約 0.80 (シリカゲル、UV 366)。

(249)

- ル - 4 - イル) - 酢酸

亜鉛末 25 g を酢酸とアセトニトリルとの 1 : 1 混合物 250 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 25.0 g (45 ミリモル) の溶液に 0℃で激しく攪拌しながら 15 分かけて少量ずつ添加する。室温で 1 時間反応させた後、更に 12.5 g の亜鉛末を添加する。更に 3 時間後、反応混合物から亜鉛末を濾去し、濾液を回転蒸発器で濃縮する。過剰の酢酸を除去するため、残渣を更にトルエン約 50 ml 中のスラリーに 2 回変え、濃縮乾燥し、次にジエチルエーテル 250 ml と攪り合わせる。こうして得られる標題の化合物を更に精製することなく、次の合成工程 (例 13c) に使用する。Rf 96：約 3.38 (シリカゲル、UV 366)。

e) (2R, S) - 2 - (2 - (2, 2, 2 - ト  
リクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンス  
ルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチア

(248)

例 14

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノエタ  
ンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾ  
ール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - セフェム -  
4 - カルボン酸

例 1a) または例 13a) と同様にして、例 14b) により得られる 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6 g を無水塩化メチレン 13 ml 中でトリフルオロ酢酸 13 ml 及びアニソール 2.6 ml と反応させることにより、標題の化合物がジ水和物の形で得られる。融点 220℃以上 (分解)；Rf 96：約 0.10 (シリカゲル、ニンヒドリン)；Rf：約 0.40 及び 0.50 (シリカゲル Opti-UPC 12、UV 366、水/アセトニトリル 9 : 1)； $[\alpha]_D^{20} = 9.9^\circ \pm 1^\circ$  (0.1 N HCl 中 0.524%)；UV：250 (12900；0.1 N HCl)。

(250)

b) 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例1 b) 又は例1 3 b) と同様にして、( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 酢酸 2.4 g ( 5 ミリモル ) をテトラヒドロフラン 50 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及び N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.13 g ( 5.5 ミリモル ) の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.64 g ( 4.5 ミリモル ) で処理することにより標題の化合物を得る。Rf : 約 0.60 ( シリカゲル、UV 366、塩化メチレン/酢酸エチル 1 : 1 )。

#### 例 1 5

a) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 -

(251)

( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) 酢酸 4.8 g ( 10 ミリモル ) を例1 b) 又は例1 3 b) と同様にして溶剤としてのテトラヒドロフラン 80 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.35 g ( 10 ミリモル ) 及び N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.27 g ( 11 ミリモル ) の存在で 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.33 g ( 9 ミリモル ) で処理することによって標題の化合物を得る。Rf : 約 0.44 及び 0.54 ( シリカゲル、UV 366、エーテル/酢酸エチル 1 : 1 )。2 R - 及び 2 S - ジアステレオアイソマーの混合物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにより 2 R - 成分及び 2 S - 成分に分離することができ

(253)

( 2 - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸

例1 5 b) により得られる 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 5.74 g ( 6 ミリモル ) を無水塩化メチレン 30 ml 中でトリフルオロ酢酸 30 ml 及びアニソール 5.7 ml で処理することにより標題の化合物が水和物の形で得られる。融点 192℃ 以上 ( 分解 ) ; Rf 96 : 約 0.13 ( シリカゲル、ニンヒドリン ) ;  $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ \pm 1^\circ$  ( 0.1 N 塩酸中 0.285 g ) ; UV : 252 ( 0.1 N HCl 中 14000 )。

b) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - エタンスルホニルアミノ ) - 2 -

(252)

る。

#### 例 1 6

a) 3 - メトキシ - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸

例1 6. b) により得られる 3 - メトキシ - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 6.15 g ( 8.3 ミリモル ) を無水塩化メチレン 32 ml 中でトリフルオロ酢酸 32 ml 及びアニソール 6.2 ml で処理することにより、標題の化合物をモノ水和物の形で得る。融点 192℃ 以上 ( 分解 )。Rf 96 : 約 0.13 ( シリカゲル、ニンヒドリン ) ;  $[\alpha]_D^{20} = +1.10^\circ \pm 1^\circ$  ( 0.1 N HCl 中 0.33 g ) ; UV : 250 ( 0.1 N HCl 中 13300 )。

b) 3 - メトキシ - 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 -

(254)

(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-  
2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-  
-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホ  
ニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾ  
ール-4-イル)-酢酸 4.8 g (10ミリモル)を  
例1b)又は例13b)と同様にして溶剤としての  
テトラヒドロフラン 80 ml 中で1-ヒドロキシベ  
ンゾトリアゾール 1.35 g 及びN, N'-ジシクロ  
ヘキシルカルボジイミド 2.27 g (11ミリモル)  
の存在で3-メトキシ-7β-アミノ-3-セフ  
ェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
3.94 g (9ミリモル)で処理することによって  
標題の化合物を得る。Rf: 約0.45 (シリカゲル,  
UV 366、塩化メチレン/酢酸エチル 1:1)。

例17

a) 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-  
(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトア

(255)

(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ  
ニルアミノ)-チアゾール-4-イル)-アセト  
アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

塩化メチレン 7 ml 中の例17c)により得られる  
3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル  
アミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-  
(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル  
アミノ)-チアゾール-4-イル)-アセトアミ  
ド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニル  
メチルエステル 1.41 g (1.4ミリモル)の溶液  
にトリフルオロ酢酸 7 ml を加え、2時間後、混  
合物を回転蒸発器で濃縮する。過剰のトリフルオ  
ロ酢酸を除去するため、残渣をトルエン (20 ml)  
に2回取り、濃縮する。こうして得られた標題の  
化合物を更に濃縮することなく次の反応工程で使  
用することができる。Rf 96: 約0.36 (シリカ  
ゲル、UV 366)。

出発原料は下記のようにして製造する:

c) 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-

(257)

ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

酢酸とアセトニトリルとの1:1混合物 15 ml  
中の例17b)により得られる3-メトキシ-7β-  
-[(2R, S)-2-(2-(2, 2, 2-トリ  
クロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンス  
ルホニルアミノ)-2-(2-(2, 2, 2-トリ  
クロロエトキシカルボニルアミノ)-チアゾ  
ール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム  
-4-カルボン酸 1.01 g (1.2ミリモル)の溶  
液に室温で激しく攪拌しながら亜鉛末 1.26 g 及  
び1時間後に更に亜鉛末 0.63 g を加える。更に  
2時間後、混合物を回転蒸発器で濃縮する。水  
10 ml に溶かした残渣を酢酸エチル (2×5 ml)  
で抽出し、水相を1N水酸化ナトリウム溶液でpH  
5に調節する。生じる生成物を分別し、乾燥する。  
こうして得られた標題の化合物は例16a)により  
得られた生成物と同一である。

b) 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-  
(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ  
ニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-

(256)

(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ  
ニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-  
(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ  
ニルアミノ)-チアゾール-4-イル)-アセト  
アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフ  
ェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 20 ml 中の例17d)  
により得られる(2R, S)-2-(2-(2,  
2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-  
エタンスルホニルアミノ)-2-(2-(2,  
2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-  
チアゾール-4-イル)-酢酸 1.26 g (2.0  
ミリモル)及び3-メトキシ-7β-アミノ-3-  
セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエ  
ステル 0.714 g (1.8ミリモル)の溶解を1-  
ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.27 g 及びN,  
N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.45 g の  
存在で室温で3.5時間攪拌する。生成するN,  
N'-ジシクロヘキシル尿素を除去し、母液を濃縮す  
る。酢酸エチル 60 ml に溶かした残渣を次にそれ

(258)

それ20 mlの水、1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を回転蒸発器で除去した後、残渣をシリカゲル上で、溶離剤として塩化メチレンと酢酸エチルとの混合物を用いて精製して無定形粉末として標題の化合物を得る。Rf: 約0.46 (シリカゲル、UV366、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

d) (2R,8)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-チアゾール-4-イル)-酢酸

無水塩化メチレン17 ml中の(2R,8)-2-アミノ-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-チアゾール-4-イル)-酢酸1.74 g (5ミリモル)の懸濁液に窒素雰囲気下で水分を排除しながらN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド2.45 mlを攪拌しながら加える。次に、反応混合物を0℃に冷

(259)

アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

水6 ml中の3-アセトキシメチル-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸1.07 g (2ミリモル)及び1-カルボキシメチル-5-メルカプト-1H-テトラゾール0.64 g (4ミリモル)のスラリーを1 N水酸化ナトリウム溶液の添加によってpH7に調節する。次に、澄明な溶液を次に窒素雰囲気下に65℃で4時間攪拌し、エタノール300 ml中に入れる。生成する沈殿を濾取し、少量の水に溶かし、シリカ化シリカゲル(アンテクOpti-UPC12)上で、溶離剤として水を用いて精製する。薄層クロマトグラフィーにより均一なフラクションを合わせた後、溶剤を回転蒸発器で除去する。残渣を高真空下に乾燥して標題の化合物を水和物の形で得る。融点150℃以上(分解); Rf: 約0.63 (シリカゲルOpti-UPC12、UV366、

(251)

却した後、無水ピリジン0.4 ml及び2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルクロリド1.42 g (5ミリモル)を添加する。反応混合物を更に0℃で1 $\frac{1}{2}$ 時間及び室温で4時間攪拌し、次に酢酸エチル(60 ml)で希釈し、1 N塩酸及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を回転蒸発器で除去した後、粗製生成物をシリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチルを用いて精製して標題の化合物を無定形のベージュ色粉末として得る。Rf96: 約0.75 (シリカゲル、UV366)。

例13a)、13b)、14a)、14b)、15a)及び15b)で得られた化合物は例17a)~17d)に記載した方法で得ることもできる。

例18

3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセト

(260)

アセトニトリル/水1:9); UV: 251 (0.1 N HCl中15000)。

例19

3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

水6 ml中の3-アセトキシメチル-7β-[(2R,8)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸1.07 g (2ミリモル)及び1-スルホメチル-5-メルカプト-1H-テトラゾールナトリウム塩1.02 g (4ミリモル)から出発して例18と同様にして、標題の化合物が水和物の形で得られる。融点180℃以上(分解); Rf値: 約0.20 (シリカゲル、アンテクOpti-UPC12、UV366、水); UV: 252 (14900、

(262)



0.1 N HCl)。

## 例 20

3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-  
-テトラゾール-5-イルチオメチル]-7β-  
[(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホ  
ニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4  
-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸

水6ml中の3-アセトキシメチル-7β-  
[(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホ  
ニルアミノ)-2-アミノチアゾール-4-イル)-  
-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸1.07g(2ミリモル)及び1-N, N-ジメ  
チルアミノエチル-5-メルカプト-1H-テ  
トラゾール0.69g(4ミリモル)から出発して例  
18と同様にして、標題の化合物が得られる。  
Rf: 約0.18(シリカゲル、アンテク Opti-  
UPC 12、UV 366、アセトニトリル-水2:8)。

## 例 21

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-メタン

(263)

ラクションを合わせ、回転蒸発器で濃縮し、高度  
真空で乾燥し、こうして標題の化合物がジ水和物  
の形で得られる。融点175℃以上(分解)；  
Rf 96: 約0.30(シリカゲル、UV 366)、  
UV: 250(10300、水)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-メタン  
スルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-  
(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-ア  
セトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジ  
フェニルメチルエステル

無水塩化メチレン60ml中の例21c)により得  
られる7β-[(2R, S)-2-(アミノエタ  
ンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノ  
チアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-  
セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエス  
テル4.0g(5.5ミリモル)の溶液に攪拌しなが  
ら、また水分を排除しながら無水ピリジン0.48  
ml及び次にメタンスルホクロリド0.5mlを加える。  
4時間後、反応混合物を酢酸エチル300mlで希  
釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で

(265)

ルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトア  
ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウ  
ム塩

無水塩化メチレン5.5ml中の例21b)により得  
られる7β-[(2R, S)-2-(2-メタン  
スルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-  
(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸  
ジフェニルメチルエステル1.13g(1.4ミリモ  
ル)及びアニソール1.1mlの溶液にトリフルオロ  
酢酸5.5mlを加え、水分を排除しながら室温で1  
時間攪拌し、引続き0℃で冷ジエチルエーテル  
60mlを加える。ペーザ色沈殿を濾取し、少量  
のジエチルエーテルで洗浄し、水20ml中に溶解  
した後、1N水酸化ナトリウムでpH7に調節し、  
毎回10mlの酢酸エチルで3回抽出する。水相を  
約5mlに濃縮し、シリカ化シリカゲル(アンテク  
Opti-UPC 12)で、溶離剤として水を用いて精  
製する。薄層クロマトグラフィーにより均一なフ

(264)

膜析する。残渣をシリカゲル(40倍量)で、溶  
離剤として塩化メチレンと酢酸エチルとの1:1  
混合物を用いて精製し、こうして標題の化合物が  
無色の無定形粉末として得られる。Rf: 約0.28  
(シリカゲル、UV 366、塩化メチレン-酢酸  
エチル1:1)。

出発原料は下記のようにして製造する:

c) 7β-[(2R, S)-2-(アミノエタ  
ンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチ  
アゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエス  
テル

酢酸エチル/アセトニトリル(1:1)50ml  
中の例21d)により製造された7β-[(2R, S)-  
2-(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシ  
カルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸ジフェニルメチルエステル5.25g(5.8ミリ  
モル)の0℃に冷去した溶液に攪拌しながら順給

(266)

末5.25gを少量ずつ加える。室温で1時間反応させた後、更に5gの亜鉛末を加える。合計5時間の反応時間の後、反応混合物を酢酸エチル200mlで希釈し、亜鉛末を濾去し、冷たい飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去した後標題の化合物が得られ、これを更に精製することなく次の反応工程に使用することができる。Rf: 約0.58 (シリカゲル、UV366)。

d) 7β-[(2R, S)-2-(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン200ml中の例21e)により製造された(2R, S)-2-(2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-

(267)

セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水塩化メチレン10ml中の7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル0.828g (1ミリモル)の溶液に室温で攪拌しながらp-トルエンスルホン酸モノ水和物0.38gを加える。5時間後、反応混合物をジエチルエーテル(30ml)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、回転蒸発器で濃縮する。こうして得られた標題の化合物は、例21e)により得られた精製物と同一である。

例22

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフ

(269)

アミノチアゾール-4-イル)-酢酸1.112g (20ミリモル)及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.3gの溶液を1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.7g及びジシクロヘキシルカルボジイミド4.54gの存在で室温で攪拌する。その後、生成したジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液を濃縮する。酢酸エチル(300ml)に溶解した後、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶剤回転蒸発器で除去し、生じた粗製生成物をシリカゲル(40倍の量)で、溶融剤として塩化メチレンと酢酸エチルとの1:1混合物を用いて精製し、こうして標題の化合物が無定形粉末として得られる。DC (シリカゲル、同定UV: Rf: 約0.65、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)

e) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-

(268)

エム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例22d)により得られる2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.5gを塩化メチレン7.5ml及びアニソール2.45ml中でトリフルオロ酢酸28mlと例1a)と同様に反応させ後処理し、沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点165℃(分解);  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ \pm 1^\circ$  (水中0.80%); IR: 3700 ~ 2500 (広い)、1762、1685、1603、1521 (ヌジオール); UV: 260 (13600; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(270)

例22e)により得られた3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.18gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4.5 ml及びアニソール1.52 ml中で例1a)と同様にしてトリフルオロ酢酸17.4 mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿する。標題の化合物の水和物が得られる。F: 168℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = -2.2^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.96%); IR: 3700~2500(広い)、1762、1685、1602、1521(ヌジール); UV: 260(3500; H<sub>2</sub>O)。

e) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例22e)により得られた3-(1-メチル-

(271)

(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸3gをサトラヒドロフラン40 ml中で3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.5gと例6b)と同様に反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール0.76g; テトラヒドロフラン5 ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.7gずつで3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -9.9^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.75%); IR: 3400、3300、1780、1720、1695(ショルダー)、1600(弱い)、1525(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 260(16000; EtOH)。

e) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

(273)

1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.42gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml及びアニソール1.69 ml中で例1a)と同様にしてトリフルオロ酢酸19.3 mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点168℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.85%); IR: 3700~2500(広い)、1762、1685、1603、1521(ヌジール); UV: 260(13700; H<sub>2</sub>O)。

d) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例22f)により得られた(2R, S)-2-

(272)

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例22d)により得られた2種の標題の化合物の2成分混合物をシリカゲル300gでクロマトグラフィー処理する(段階カラム; 溶離剤: トルエン-酢酸4:1、7:3及び1:1-混合物)。その際、まず2R-配位の標題化合物を溶離する(配置については例7d参照);  $[\alpha]_D^{20} = -12.6^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.75%); IR: 3400、3300、1780、1720、1695(ショルダー)、1600(弱い)、1525(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 260(16100; EtOH)。

次のフラクションは(2R)-及び(2S)-の標題化合物の2成分混合物から成る。最後に、均一な(2S)-標題化合物を溶離する。 $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.93%); IR: 3400、3300、1780、1720、

(274)

1695 (ショールダー)、1600 (鋭い)、  
1525 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; UV: 260 (16200; EtOH)。

出発原料は下記のようにして製造する。

1) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノ酢酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - グリシン 5 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  45 ml 中で塩化メシル 2.14 ml と例 6 c) と同様に反応させ (N, O - ビス - (トリメチルシリル) - アセトアミド 15 ml ; ピリジン 1.45 ml)、後処理する。得られる標題の化合物を特性決定することなく例 22 d) により更に処理する。

例 23

3 - (4 - カルバモイルピリジニオメチル) - 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸  
3 - アセトキシメチル - 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -

(275)

$[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.78%) ; IR: 2700~2500 (広い)、1779、1688、1610、1568、1522 (ヌジール) ; UV: 260 (13600;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

例 24

a) 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 24 b) により製造しうる 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルエステル 1.7 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4 ml 及びアニソール 1.28 ml 中でトリフルオロ酢酸 15 ml と例 1 a) と同様に反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物が得られる。融点 200℃以上 (分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.84%) ; IR: 3700~2600 (広い)、1760、1650 (広い)、1600、

(277)

メタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (製法については例 1 a 参照) 2.81 g、イソニコチンアミド 0.95 g、炭化ナトリウム 8.6 g 及びトリクロロ酢酸 0.94 g を水 5.75 ml 中で  $1\frac{1}{2}$  時間 70℃ に加熱する。次ぎに、冷却し、エタノール 1 l 中に注ぐ。その際生ずる沈殿を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥する。続いて少量の水中に溶かし、水相をそれぞれ 175 ml の液体イオン交換体 LA1 (HOAC-形)、ヘキサシアン及び酢酸エステル (2X) で抽出する。その後、水相を 1N NaOH で pH 6.8 に調節し、真空中で濃縮する。次いで、1N 塩酸で pH 2.2 に調節し、シリカゲルカゲル 100 g (アンテク Opti-UPC 12、水とアセトニトリルとの 95:5 混合物) でクロマトグラフィー処理する。生成物を含むフラクションを合わせ、容積約 5 ml に濃縮し、エタノール 400 ml 中に装入する。沈殿した生成物を濾過し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。標題の化合物の水和物が得られる。融点 160℃以上 (分解) ;

(276)

1521 (ヌジール) ; UV: 251 (10200)、312 (1100;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルエステル

例 24 c) により製造しうる (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.21 g をテトラヒドロフラン 20 ml 中で 7 $\beta$  - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルエステル 1.9 g と例 6 b) と同様に反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.53 g ; それぞれ 4 ml のテトラヒドロフラン中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.46 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中 0.80%) ; IR: 3400、3300、1781、1720、1675、1529 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ; UV:

(278)

258 (13600; EtOH)。

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 6.7 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  24 ml 中で塩化セチル 0.71 ml と例 6 c) と同様にして反応させ (N, O - ビス - (トリメチルシリル) - アセトアミド 1.0 ml; ピリジン 0.81 ml), 後処理する。得られる標題の化合物を特性決定することなく例 24 b) により更に処理する。

例 25

a) 3 - アセトキシメチル - 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 25 b) により得られる 3 - アセトキシメチル - 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミ

(279)

例 24 c 参照) 1.7 g をテトラヒドロフラン 16 ml 中で 3 - アセトキシメチル - 7 $\beta$  - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.46 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.4 g; それぞれ 3 ml のテトラヒドロフラン中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.35 g), 後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中 0.71 %); IR: 3400, 3300, 1787, 1725, 1695, 1677, 1540  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 258 (14900; EtOH)。

例 26

a) 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 26 b) により得られる 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カ

(281)

ノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.32 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3.2 ml 及びアニソール 1 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.2 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 160  $^\circ\text{C}$  以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +6.1^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.79 %); IR: 3700 ~ 2500 (広い), 1762, 1680 (シールダー), 1605, 1624 (ヌジール); UV: 258 (12700; EtOH)。

b) 3 - アセトキシメチル - 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 (製法については

(280)

カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.46 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3.2 ml 及びアニソール 1.0 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.2 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 185  $^\circ\text{C}$  以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +7.9^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.91 %); IR: 3700 ~ 2500, 1760, 1680 (シールダー), 1640, 1600, 1577, 1525 (ヌジール); UV: 258 (17300;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7 $\beta$  - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 26 c) により得られる (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.39 g をテトラヒドロフラン 20 ml 中で 7 $\beta$  - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2 g と例 6 b) と同

(282)

様にして反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール0.56g;それぞれ4ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.49g)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中1.01%); IR: 3400, 3300, 1785, 1720, 1665, 1602, 1520 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 255 (11500; EtOH)。

出発原料の製造:

c) (2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 6.7g をテトラヒドロフラン 24 ml 中で塩化ベンゾイル 1.16 ml と例 6 c) と同様にして反応させ (N, O - ビス - (トリメチルシリル) - アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定をすることなく、更に処理する。

(283)

ルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 27 c) により得られる (2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.3g をテトラヒドロフラン 30 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.0g と例 6 b) と同様にして反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.5g; それぞれ 6 ml のテトラヒドロフラン中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.4g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1.8^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.99%); IR: 3400, 3300, 1790, 1727, 1690, 1600, 1542 (メジール); UV: 260 (13400; EtOH)。

出発原料は下記のようにして製造する。

c) (2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノ

例 27

a) 7β - [(2R, 8) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 27 により得られる 7β - [(2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.9g を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml 及びアニソール 0.57 ml 中でトリフルオロ酢酸 15 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物の水和物が得られる。融点 215℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +1.01^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 1.22%); IR: 3700 ~ 2500 (広い), 1760, 1670, 1600, 1520 (メジール); UV: 252 (9900), 318 (200; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β - [(2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミ

(284)

エタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, 8) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 6.7g をテトラヒドロフラン 25 ml 中で酢酸とギ酸との混成無水物 [酢酸無水物とギ酸から製造; ビュッヒ (G. Büchi) 等著, JACS 93 巻 2492 頁 (1971) 参照] 135 ml と反応させ (N, O - ビス - (トリメチルシリル) - アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。得られる標題の化合物を、特性決定をせずに、更に処理する。

例 28

a) 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 28 c) により得られる 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) -

(285)

-846-

(286)

7β-[ (2R) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.17 g を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5.5 ml 及びアニソール 0.29 ml 中でトリフルオロ酢酸 8.2 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物の水和物が得られる。融点 165℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 1.00%) ; IR: 3700 ~ 2600 (広い)、1760、1675、1605、1520 (ヌジール); UV: 259 (13200; H<sub>2</sub>O)

b) 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [ (2S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 28 c) により得られる 3 - (1 - メチル -

(287)

ルチオメチル) - 7β - [ (2S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 (例 27 c) により製造) 3 g をテトラヒドロフラン 60 ml 中で 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.77 g と例 6 b) と同様にして反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.65 g ; それぞれテトラヒドロフラン 7 ml 中のジクロヘキシルカルボジイミド 0.52 g と 3 回)、後処理する。生じる粗製生成物をシリカゲル 300 g (段階カラム) でクロマトグラフィー処理する (溶剤: トルエン - 酢酸エステル 4 : 1、2 : 1 及び 1 : 1 混合物及び酢酸エステル)。その際、まず 2R - 配位の標題の

(289)

1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [ (2S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.1 g を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5.5 ml 及びアニソール 0.29 ml 中でトリフルオロ酢酸 8.2 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物の水和物が得られる。融点 165℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 1.09%) ; IR: 2700 ~ 2600、1762、1672、1605、1524 (ヌジール); UV: 259 (13500; H<sub>2</sub>O)。

c) 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [ (2R) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イ

(288)

化合物が得られる。(配位については例 7 d 参照);  $[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.85%) ; IR: 3400、3300、1788、1722、1691、1605、1542 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 260 (16800; EtOH)。

次のフラクションは前記の (2R) - 化合物と (2S) - 化合物との 2 成分混合物から成る、最後のフラクションから 2S - 配位の標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.95%) ; IR: 3400、3300、1789、1722、1691、1605、1542 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 260 (17000; EtOH)。

例 29

a) 7β - [ (2R, S) - 2 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 20 ml 中の 7β - [ (2R, S) - 2 - (2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 -

(290)

イルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.9 g ( 4 ミリモル) 及びアニソール 3.9 ml の溶液にトリフルオロ酢酸 20 ml を加え、窒素雰囲気下にて 25℃ で 1 時間攪拌し、続いて 0℃ でジエチルエーテル 300 ml を加える。ベージュ色の沈殿を濾取し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、水 30 ml に溶かした後、2 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 7 に調節する。酢酸エチルエステルで抽出した後、水相をシリカ化シリカゲル ( Opti-UPC ) で、溶離剤として水を用いて精製する。標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 170℃ 以上 ( 分解 ); Rf 0.38 ( シリカゲル Opti-UPC、 $H_2O-CH_3CN$ 、8:2 );  $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ \pm 1^\circ$  ( $H_2O$ ;  $c = 0.152$  g ); UV ( $H_2O$ ): 251 (  $\epsilon = 15550$  )。

b) 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - ( 2 - BOC -

(291)

した後に得られる粗製生成物を溶離剤として塩化メチレン - 酢酸エステル ( 1:1 ) を用いてシリカゲル 160 g で精製する。標題の化合物が得られる。Rf ( シリカゲル、沃素で展開 ): 0.33 ( $CHCl_3/CH_3OH/CH_3COOH$  75:22:3)。

## 出発原料の製造

c) ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸

2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル酢酸 3.87 g ( 15 ミリモル) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.03 g ( 15 ミリモル) の溶液に N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.4 g ( 16.5 ミリモル) を室温で攪拌しながら加える。15 分反応させた後、生じた懸濁液に ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 5.71 g ( 15 ミリモル) を加える。4 時間反応させた後、生成する N, N' -

(293)

アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 40 ml 中の ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 2.48 g ( 4 ミリモル) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.54 g ( 4 ミリモル) の溶液に無水テトラヒドロフラン 10 ml 中の N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.91 g ( 4.4 ミリモル) の溶液を室温で攪拌しながら加え、約 10 分後 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.46 g ( 4 ミリモル) を加える。4 時間の反応時間後、沈殿した N, N' - ジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液を回転蒸発器で濃縮する。酢酸エステル 400 ml に溶解した残液を 50 ml の 1 N 塩酸及び飽和塩化ナトリウム溶液でそれぞれ 2 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去

(292)

ジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液を回転蒸発器で濃縮する。酢酸エステル 500 ml に溶かした残液を 1 N 塩酸及び飽和塩化ナトリウム溶液でそれぞれ 3 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で溶剤を除去した後得られる粗製生成物を、溶離剤として塩化メチレン - 酢酸エステル 1:2 を用いてシリカゲル 400 g で精製し、これにより標題の化合物が無定形粉末として得られる。

## 例 30

a) 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ( 2 - プチリルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸

例 29 a) と同様にして、7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ( 2 - プチリルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.1 g ( 3.9 ミリモル) をアニソール 3.1 ml の存在で無



水酸化メチレン 1.5 ml と反応させることにより、標題の化合物が 1.5 - 水和物として得られる。  
融点 170℃ 以上 (分解) ; Rf 9.6 ; 約 0.43 ;  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.6° ± 1° (H<sub>2</sub>O ; c = 0.872%) ;  
UV (H<sub>2</sub>O) : 250 (ε = 10700)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - プチリルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 29 b) と同様にして、(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - プチリルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸 3.4 g (7.5 ミリモル) をテトラヒドロフラン 80 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.01 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.75 g (7.5 ミリモル) と反応させるとことにより、標題の化合物が得られる。Rf (シリカゲル) 0.45 (酢酸エチル)。

(295)

例 31

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

例 31 b) により得られる 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.84 g を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4.14 ml 及びアニソール 1.34 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.55 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。  
融点 190℃ 以上 (分解) ; IR : 3700 ~ 2600 (広い)、1760、1660、1600、1522 (ヌジョール) ; UV : 255 (10000 ; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリ

(297)

出発原料の製造

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - プチリルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸

無水テトラヒドロフラン 90 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 3.80 g (10 ミリモル) の懸濁液に水分を排除しながら、窒素雰囲気下に攪拌しながら N, O - ビス - (トリメチルシリル) - アセトアミド 1.0 ml を加える。65℃ で 1 時間反応させた後、反応混合物を 0℃ に冷却し、テトラヒドロフラン 10 ml に溶かしたピリジン 0.88 ml 及び酪酸クロリド 1.14 ml を加え、室温で更に 15 時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸に取り、0.5 N 塩酸 50 ml 及び飽和塩化ナトリウム溶液でそれぞれ 4 回洗滌する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。こうして得られた標題の化合物を、更に精製することなく、次の反応工程に使用することができる。

(296)

ロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 31 c) により得られる (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.88 g をテトラヒドロフラン 20 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.2 g と例 6 b) と同様にして反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.66 g ; それぞれテトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.58 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.6° ± 1° (CHCl<sub>3</sub> 中 1.01%) ; IR : 3400、2200、1778、1715、1675、1605 (ショルダー)、1515 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 257 (3400 ; EtOH)。

出発原料の製造

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチア

(298)

ゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 6.7 g をテトラヒドロフラン 24 ml 中でアクリル酸クロリド 0.81 ml と例 6 c) と同様にして反応させ (N, O-ビス-(トリメチルシリル)-アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。得られる標題の化合物を、特性決定をすることなく、更に処理することができる。

### 例 3 2

a) 7β-[ (2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例 3 2 c) により得られる 7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(299)

フェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5.3 ml 及びアニソール 0.28 ml 中でトリフルオロ酢酸 8 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、再沈炭させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 200℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +7.7^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.56 %); IR: 3700~2500 (広い)、1760、1670 (ショルダー)、1645、1600、1525 (ヌジール); UV: 255 (9600)、315 (600;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7β-[ (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び  
7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(301)

スルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.4 g を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7.4 ml 及びアニソール 0.4 ml 中でトリフルオロ酢酸 11.2 ml と例 1 a) と同様にして反応させ、後処理し、再沈炭させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 200℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +10.7^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.85 %); IR: 3700~2600、1769、1670 (ショルダー)、1645、1600、1530 (ヌジール); UV: 255 (11000;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7β-[ (2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

例 3 2 c) により得られる 7β-[ (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(300)

例 3 2 d) により得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 2.4 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中の 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.93 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.54 g、毎回テトラヒドロフラン 4 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.46 g と 3 回)、後処理する。生成する粗製生成物をシリカゲル 300 g (傾斜カラム) (溶離剤: トルエン/酢酸エチル 2:1) でクロマトグラフィー処理する。これにより、(2R)-配置を有する標題の化合物が最初に溶離される。  
 $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0.95 %); IR: 3300、1791、1730、1700、1670、1640、1602、1540 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 258 (12500; EtOH)。

次のフラクションと (2R)-及び (2S)-の標題の化合物の 2 成分混合物から成る。

(302)

最後に(2S)-の標題の化合物が得られる；  
 $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.85%)；  
 IR；3400、3300、1792、1739、  
 1704、1670、1640、1602、1540  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；UV；257 (11900；EtOH)。

出発原料の製造：

d) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 6.7 g を例 6 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 24 ml 中でシクロプロピルカルボン酸クロリド 0.875 ml (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 16 ml；ピリジン 0.81 ml) と反応させ、後処理する。標題の化合物が得られ、これを更に特性決定することなく処理する。

以下余白

(303)

トアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 2.91 g を例 2 9 b) と同様にして無水テトラヒドロフラン 60 ml 中で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.88 g 及び N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.48 g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸 2.38 g と反応させることにより標題の化合物が無定形粉末として得られる。Rf (シリカゲル)：約 0.18 (塩化メチレン/酢酸エチル 1：1)。  
 出発原料の製造：

e) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

無水テトラヒドロフラン 1.0 ml 中の (2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 3.8 g (10 ミリモル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら、N, O-ビス(ト

(305)

例 3 3

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 3 3 b) により得られる 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.23 g (2.8 ミリモル) を例 2 9 b) と同様にしてアニソール 2.2 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.1 ml と反応させることにより標題の化合物がソ水和物の形で得られる。融点 168℃ 以上 (分解)；  
 Rf (シリカゲル Opti-UPC 12)：約 0.35 (H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセ

(304)

リメチルシリル)アセトアミド 1.0 ml を攪拌しながら添加する。65℃ で 1 時間反応させた後、反応混合物を 0℃ に冷却し、ピリジン 0.96 ml 及びシアノ酢酸クロリド 1.0 ml を加え、次に全体を室温で 3 時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチルに取り、0.5 N 塩酸で 4 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 4 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。標題の化合物が得られ、これを更に精製することなく次の反応工程に使用する。

例 3 4

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 3 4 b) により得られる 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-

(306)

カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3 g 例 1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8 ml 及びアニソール 0.9 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.5 ml と反応させ、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点  $150^\circ\text{C}$  以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 1.22 %); IR:  $3700 \sim 2600$  (広い)、 $1760$ 、 $1665$ 、 $1525$  (ヌジュール); UV:  $252$  ( $9600$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 3 b c) により得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸 3.6 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 40 ml 中で 7 $\beta$ -アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエ

(307)

られ、これを更に特性決定することなく処理する。

例 3 5

a) 7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.3 g を例 1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7 ml 及びアニソール 0.37 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.06 ml と反応させ、後処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点  $220^\circ\text{C}$  から分解;  $[\alpha]_D^{20} = +9.1^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 1.00 %); IR:  $3700 \sim 2700$  (広い)、 $2120$ 、 $1760$ 、 $1675$  (シュールダール)、 $1645$ 、 $1600$ 、 $1522$  (ヌジュール); UV:  $249$  ( $9700$ )、 $314$  ( $700$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

(309)

ステル 2.9 g と反応させ (ヒドロキシベンゾリチアゾール 1 g; 毎回テトラヒドロフラン 7 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.53 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中 1.16 %); IR:  $3400$ 、 $3300$ 、 $1790$ 、 $1728$ 、 $1692$ 、 $1640$  (シュールダール)、 $1600$ 、 $1530$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV:  $260$  ( $14000$ ; EtOH)。

出発原料は下記のようにして製造する。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホンアミノ)-酢酸 6.7 g を例 6 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中でメトキシアセチルクロリド 0.92 ml と反応させ (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得

(308)

b) 7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 3 5 a) により得られる 7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.1 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 45 ml 中でプロピオール酸 0.258 ml と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.56 g; 毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.29 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR:  $3400$ 、 $3300$ 、 $2120$ 、 $1790$ 、 $1726$ 、 $1700$  (シュールダール)、 $1668$ 、 $1608$ 、 $1540$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV:  $258$  ( $13800$ ; EtOH)。

出発原料の製造:

(310)

o) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例35d) により得られる7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.29gをアセトニトリルと酢酸との1:1混合物150ml中で0℃で亜鉛末14gと3時間撹拌する。亜鉛残渣を濾去し、濾液をアセトニトリルで洗浄し、真空中で蒸発して濃縮乾燥する。蒸発残渣を酢酸エチルと水との1:1混合物0.5ℓ中に取り、1N水酸化ナトリウム溶液でpH8に調節し、少量の酢酸エチルで希釈し、飽和NaCl溶液で中性になるまで洗浄する。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発して濃縮し、粗製生成物を

(311)

ロフラン20ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド1.7gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中0.90g); IR: 3400、3300、1781、1720、1700 (ショールダー)、1685、1520 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (13600; EtOH)。

例86

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - (2R) - 2 - アミノ - 2 - カルボキシエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - (2R) - 2 - BOC - アミノ - 2 - ジフェニルメトキシカルボニルエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(313)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / エーテル / ヘキサンから一度再沈殿する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中1.09g); IR: 3450 ~ 2600 (広い)、1770、1715、1690 (ショールダー)、1640、1532 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (11800; EtOH)。

d) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - 酢酸1.18gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン100ml中で7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.05gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール1.95g; 毎回テトラヒド

(312)

1.5g (1.35ミリモル)を例29a)と同様にして塩化メチレン7.5ml中でアニソール1.5ml及びトリフルオロ酢酸7.5mlと反応させることにより標題の化合物がジ水和物の形で得られる。融点151℃以上; Rf (シリカゲルOpti - UPC12); 約0.75 (水/アセトニトリル9:1);  $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ \pm 1^\circ$  (0.1N HCl 中0.659g); UV: (0.1N HCl 中): 252 (ε=12900)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - (2R) - 2 - BOC - アミノ - 2 - ジフェニルメトキシカルボニルエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - (2R) - 2 - BOC - アミノ - 2 - ジフェニルメトキシカルボニルエトキシカルボニルアミノ) - エタンスルホンイルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸1.56g (2ミリモル)を例29b)と同様にしてテトラヒドロフラン30ml

(314)

中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.27g及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.45gの存在で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル0.73g(2ミリモル)と反応させることにより標題の化合物が黄色粉末として得られる。Rf: 約0.63(塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

出発原料の製造:

c) (2R, S)-2-(2-(2-(2-BOC-アミノ-2-ジフェニルメトキシカルボニルエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸

無水テトラヒドロフラン60ml中の(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸1.9g(5ミリモル)の懸濁液に窒素雰囲気下で水分を排除しながらN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド5.0mlを撹拌しながら加える。60℃で1時間反応させた後、反応混合

(315)

カルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.2g(5.25ミリモル)を例29a)と同様にして塩化メチレン20ml中でアニソール4.2ml及びトリフルオロ酢酸20mlと反応させることにより標題の化合物が1.5-水和物として得られる。融点168℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ \pm 1^\circ$  (水中1.027g); UV(水): 251(ε=10500)。

b) 7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-エトキシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-エトキシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)酢酸3.8g(8.4ミリモル)を1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.13g及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.90gの存在で7β-アミノ-3

(317)

物を室温に冷却し、ピリジン0.4ml及び(2R)-2-BOC-アミノ-2-ジフェニルメトキシカルボニルエトキシカルボニルクロリド2.17gを加え、全体を2時間撹拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル250mlに取り、0.1N塩酸で3回及び飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸留器で除去し、残渣をシリカゲル上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチル1:1を用いて精製して標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf(シリカゲル): 約0.58(クロロホルム/メタノール/氷酢酸75:22:3)。

例37

a) 7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-エトキシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-エトキシ

(316)

-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.08g(8.4ミリモル)で例29b)と同様にして処理することにより標題の化合物が無定形粉末として得られる。Rf(シリカゲル): 約0.58(酢酸エチル)。

出発原料の製造:

c) (2R, S)-2-(2-(2-エトキシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸

無水テトラヒドロフラン90ml中の(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸3.8g(10ミリモル)の懸濁液に窒素雰囲気下で水分を排除しながらN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド10mlを撹拌しながら加える。65℃で1時間反応させた後、反応混合物を0℃に冷却し、ピリジン0.9ml及びクロロ酢酸エチルエステル1.05mlを加え、次に全体を室温で4時間撹拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチルに取り、0.5N塩酸で4回及び飽和

(318)

塩化ナトリウム溶液で4回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。標題の化合物が得られ、これを更に精製することなく、次の反応工程に使用することができる。

## 例 38

a) 7β - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.0 g ( 2.1 g ミリモル ) を例 29 a ) と同様にして塩化メチレン 10 ml 中でアニソール 2.0 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.0 ml と反応させることにより標題の化合物の 1.5 水和物が黄色粉末として得られる。融点 175℃ 以上 ( 分解 ) ;  $[\alpha]_D^{20} = +$

(319)

## 出発原料の製造 :

c) ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 酢酸

無水テトラヒドロフラン 200 ml 中の ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - アミノエタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) 酢酸 7.61 g ( 20 ミリモル ) の懸濁液に窒素雰囲気下で水分を排除しながら N, O - ビス ( トリメチルシリル ) アセトアミド 20 ml を撹拌しながら加える。65℃ で 1 時間反応させた後、反応混合物を 0℃ に冷却し、ピリジン 2.4 ml 及び 4 - ニトロベンゼンスルホンクロリド 6.65 g を加え、次に全体を室温で 4 時間撹拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 250 ml に取り、0.5 N 塩酸で 4 回及び飽和塩化ナトリウム溶液で 4 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。粗製生成物をシリカゲル 350 g 上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エ

(321)

79° ± 1° ( 水中 0.066 g ) ; UV ( 水 ) : 257 ( ε = 19200 ) ; Rf ( シリカゲル ) : 約 0.50。

b) 7β - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 酢酸 3.4 g ( 6.0 ミリモル ) をテトラヒドロフラン 60 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.81 g 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.36 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.2 g ( 6.0 ミリモル ) で例 29 b ) と同様にして処理することにより標題の化合物が無定形粉末として得られる。Rf ( シリカゲル ) : 約 0.58 ( 塩化メチレン/酢酸エチル 1 : 1 )。

(320)

チル ( 4 : 1 ) 混合物を用いてクロマトグラフィ - 処理する。標題の化合物が得られる。

## 例 39

a) 3 - アセトキシメチル - 7β - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

3 - アセトキシメチル - 7β - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホンイルアミノ ) - エタンスルホンイルアミノ ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 6.8 g ( 6.9 ミリモル ) を例 29 a ) と同様にして塩化メチレン 68 ml 中でアニソール 6.8 ml の存在でトリフルオロ酢酸 6.8 ml と反応させることにより標題の化合物が淡黄色粉末として得られる。融点 155℃ 以上 ( 分解 ) ; Rf ( シリカゲル Opti - UPC 12 ) : 約 0.23 ( 水/アセトニトリル 4 : 1 ) ;  $[\alpha]_D^{20} = + 2^{\circ}$

(322)

±1° (水中0.858%) ; UV(水) : 258  
(ε = 23300)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸1.018g(18ミリモル)をテトラヒドロフラン150ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.43g及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド4.1gの存在で3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.9g(18ミリモル)で例29b)と同様にして処理することにより標題の化合物が淡黄色粉末として得られる。Rf(シリカゲル) : 約0.53(塩化メチレン/酢酸

(323)

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸2.0g(3.3ミリモル)をテトラヒドロフラン41ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.44g及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.74gの存在で3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.0gで例29b)と同様にして処理することにより標題の化合物が淡黄色の無定形粉末として得られる。Rf(シリカゲル) : 約0.48(塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

出発原料の製造:

(325)

エチル1:1)。

例40

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.0g(2.1ミリモル)を例29a)と同様にして塩化メチレン10ml中でアニソール2.0mlの存在でトリフルオロ酢酸10mlと反応させることにより標題の化合物のジ水和物が淡黄色粉末として得られる。融点150℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +7.8^\circ \pm 1^\circ$  (水中0.59%) ; Rf(シリカゲル Opti-UPC12) : 約0.30(水/アセトニトリル4:1) ; UV: 245(水中31500)。

(324)

c) (2R, S)-2-(2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)酢酸

無水テトラヒドロフラン100ml中の(2R, S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)酢酸3.60g(10ミリモル)の懸濁液に攪拌器を固気下に水分を排除しながらN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド10mlを攪拌しながら加える。65℃で1時間反応させた後、反応混合物を0℃に冷却し、ピリジン1.2ml及び2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド4.0gを加え、次に全体を室温で4時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル250mlに取り、0.5N塩酸で4回及び飽和塩化ナトリウム溶液で4回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。粗製生成物をシリカゲル250g上で溶剤として塩化メチレン/酢酸エチル(4:1)混合物を用いてクロマトグ

(326)



ラフィー処理する。標題の化合物が無定形粉末として得られる。

## 例 4 1

a)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

$7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 0.5 g を例 1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 ml 及びアニソール 0.2 ml 中でトリフルオロ酢酸 5 ml と反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 220℃ から分解；IR：殊に 2374、1755 (ヌジョール)；UV：251 (9700)、320 (650； $\text{H}_2\text{O}$ )。

b)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-ア

(327)

ルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 6.7 g をテトラヒドロフラン 25 ml 中でシアノメチルスルホニルクロリド 1.5 ml と反応させ (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 1.0 ml；ピリジン 0.8 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく、更に処理する。

## 例 4 2

a)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

例 4 2 b) により得られる  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.4 g を塩化メチレン 10 ml に溶かし、この溶液にアニソール

(329)

ミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 2.2 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中で  $7\beta$ -アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 0.6 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.6 g；毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.3 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR：3400、3300、2775、1779、1710、1660、1520 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )；UV：259 (3200；EtOH)。

出発原料の製造：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノメタンス

(328)

1.3 ml 及びトリフルオロ酢酸 6.2 ml を順次加え、次に全体を室温で大気中の水分を排除しながら 1 時間撹拌する。初めは澄明な溶液に嵩高い沈殿が生ずる。次に、懸濁液を石油エーテル (600 ml) とジエチルエーテル (300 ml) との水混合物中に注ぎ、生成するトリフルオロ酢酸塩を吸引濾過し、石油エーテルで洗浄し、高度真空中に室温で乾燥する。粗製トリフルオロ酢酸塩をエタノール/水 (1:1) 混合物 20 ml に溶かし、溶液を +5℃ に冷却し、撹拌し、冷却しながら、2N 水酸化ナトリウム溶液を滴加して pH 値を 5.0 に調節する。この溶液を次にエタノール 600 ml 中に注ぎ、回転蒸発器で 50℃ で約 100 ml の容量に濃縮する。この操作を、毎回 300 ml のエタノールを添加して 2 回繰り返すと、無定形生成物が沈殿する。沈殿を吸引濾過しエタノール、エタノールとジエチルエーテルとの混合物及びジエチルエーテルで順次洗浄する。標題の化合物の水和物が得られる。融点 190℃ から分解； $[\alpha]_D^{20} = +9.1^\circ \pm 1^\circ$  (0.1 N  $\text{HCl}$  中 1.138 g)；

(330)

IR : 3320 (広い)、3195、3120、  
1775 (ショールダー)、1765、1690  
(ショールダー)、1680 (ショールダー)、  
1670、1640 (ショールダー)、1615  
(広い)、1520、1380、1350、1150、  
1120 (ショールダー) (ヌジール中) ;

Rf (シリカゲル) : 0.23 (n-ブタノール/ピ  
リジン/氷酢酸/水 4:2:24:4:30)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-メチルア  
ミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC  
-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]  
-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ルエステル

アセトニトリル/酢酸 (1:1) 混合物 100  
ml 中の 7β-[(2R, S)-2-(2-N-メ  
チル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニ  
ルアミノ)-エタンスルホニルアミノ]2-(2-  
-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセト  
アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルメチルエステル 5.7 g の溶液に攪拌しながら

(331)

BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトア  
ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニ  
ルメチルエステル

テトラヒドロフラン 52 ml 中の (2R, S)-  
2-[2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロ  
ロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニ  
ルアミノ]-2-(2-BOC-アミノチアゾール  
-4-イル)-酢酸 4.50 g、7β-アミノ-3-  
-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエ  
ステル 2.58 g 及び 1-ヒドロキシベンゾトリア  
ゾール 0.65 g の溶液を +2℃ に冷却し、テトラ  
ヒドロフラン 7 ml 中の N, N'-ジシクロヘキシル  
カルボジイミド 0.82 g の溶液を 10 分かけて順  
加し、反応混合物を氷浴中で攪拌する。3 時間後、  
更にテトラヒドロフラン 7 ml 中の N, N'-ジシク  
ロヘキシルカルボジイミド 0.82 g の溶液を反応  
混合物に滴加する。全体を 0℃ で 6 時間攪拌した  
後、懸濁液を吸引濾過し、残渣を酢酸エチルで洗  
浄し、濾液を酢酸エチルで希釈し、1 N 重炭酸ナ  
トリウム溶液及び水で順次数回洗浄し、硫酸ナト

(333)

リウム末 3.2 g を加え、全体を室温で 3 時間攪拌し、  
攪拌する。懸濁液をセライト (Celite) を通して  
濾過し、濾過残渣をアセトニトリルで洗浄し、濾  
液を回転蒸発器で 45℃ で約 20 ml の容量に濃縮  
する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び 1 N 重  
炭酸ナトリウム溶液 (pH 8) で順次数回洗浄し、  
硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で 45℃  
で濃縮する。粗製生成物を 25 倍量のシリカゲル  
上でクロマトグラフィー処理することにより精製  
する。溶離剤：塩化メチレン/メタノール (97  
: 3)。こうして、標題の化合物が泡状物として  
得られる。Rf (シリカゲル) : 約 0.45 (塩化メ  
チレン/メタノール 9:1) ; IR : 3280 (広  
い)、1785、1720、1690 (ショールダー)、  
1635、1545、1380 (ショールダー)、  
1370、1330、1185、1145 (ヌジール  
中)。

c) 7β-[(2R, S)-2-(2-N-メチ  
ル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ]2-(2-

(332)

リウム上で乾燥し、回転蒸発器で 45℃ で濃縮す  
る。粗製生成物を 20 倍量のシリカゲル上でクロ  
マトグラフィー処理することにより精製する。溶  
離剤：2~5% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。  
標題の化合物が泡状物として得られる。TLC (シ  
リカゲル；同定：UV 366) : Rf 約 0.60 (ダ  
ブルスポット、ジアステレオアイソマー混合物、  
トルエン/酢酸エチル 1:1) ; IR : 3280  
(広い)、1790、1725、1690 (ショ  
ールダー)、1640、1565 (ショールダー)、  
1550、1380、1335、1190、  
1155 (ヌジール)。

出発原料の製造：

d) (2R, S)-2-[2-(N-メチル-2,  
2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)  
-エタンスルホニルアミノ]-2-(2-BOC-  
アミノチアゾール-4-イル)-酢酸

アセトニトリルと塩化メチレンとの 1:1 混合  
物 80 ml 中の (2R, S)-2-アミノ-2-  
(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢

(334)

酸5.0gの懸濁液にN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド18.5mlを加え、全体を室温で水分を排除しながら攪拌し、酸を徐々に溶解する。1時間攪拌した後、澄明な溶液を0℃に冷却し、無水ピリジン4.0mlを加える。塩化メチレン20ml中の2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホンクロリド9.0gの溶液を攪拌及び冷却しながら30分かけて滴加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。次に、懸濁液を酢酸エチルで希釈し、少し濃縮し、毎回30mlの1N塩酸(pH約2)で2回、炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で50℃で濃縮する。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィーとして精製する。溶離剤: 10~30%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。標題の化合物が油状体として得られる。TLC(シリカゲル; 同定: UV366): R<sub>f</sub> 約0.48(塩化メチレン/メタノール4:1); IR: 3200(広い)、1715(広い)、1680

(335)

ルホン酸のピリジニウム塩が晶出する。結晶を石油エーテルで混合し、吸引濾過し、石油エーテルで洗浄する。融点77~85℃(分解)。

クロロホルム380ml中の2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホン酸のピリジニウム塩76gの溶液に五塩化燐38gを室温で激しく攪拌しながら少量ずつ30分かけて添加する。その際塩化水素を発生しながら温度は35~40℃に上昇する。次に、反応混合物を還流下に3時間加熱し、溶液を+5℃に冷却し、ベンゼン200mlで希釈し、氷で冷却した水150mlで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で55℃で濃縮する。残留する半固体物質をジエチルエーテル300mlと混合し、生じた結晶(副生成物)を吸引濾過し、残渣を少量のジエチルエーテルで洗浄する。濾液を回転蒸発器で55℃で濃縮する。油状の2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホンクロリドが残留する。IR: 1715、1620(シ-

(337)

(ショールダー)、1540、1370、1325、1185、1145(塩化メチレン中)。

\*) 2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホンクロリド

ピリジン1400ml中の2-メチルアミノエタンスルホン酸[ヨセフシュ(8. Josephsch)著バイオヘミッシュ・ツァイトシュリフト(Biochemische Zeitschrift)、ベルリン、265巻448頁(1933)-CA28:7909(1934)に記載されているようにして製造]50gの懸濁液を+10℃に冷却する。クロロ酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル50mlを激しく攪拌しながら、また+10~15℃に冷却しながら40分かけて滴加し、混合物を室温で18時間攪拌する。次に懸濁液をセライトを通して吸引濾過し、残渣をピリジンで洗浄する。濾液を回転蒸発器で55℃で濃縮し、油状残渣にトルエンを数倍添加すると、2-(N-メチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンス

(336)

ルダー)、1370、1180、1160(塩化メチレン中)。

例43

\*) 7β-[ (2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホンアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

7β-[ (2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホンアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(例42bにより製造)1.8gを例42a)と同様にして塩化メチレン5ml中でアニソール0.8ml及びトリフルオロ酢酸50mlで処理することにより標題の化合物の水和物が得られる。融点180℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中1.955%); IR: 3320(広い)、3210、1775(ショールダー)、1765(広い)、1705(ショールダー)、1680、1605、1520、1375、1365、1160、

(338)

11.45 (メソール中); TLC (シリカゲル; 同定: UV 366 nm); Rf: 0.39 (n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水 42:24:4:30)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエチルエステル

(2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸3.0gをテトラヒドロフラン45ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.55g及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.54gの存在で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.6gと反応させることにより標題の化合物が得られる。粗製生成物を2.0倍量のシリカゲル上で生成する。溶離剤: 塩化メチレン/酢酸メチル (9:1)。TLC (シリカゲル; 同定: UV

(339)

にし、酢酸エチルで2回抽出する。有機抽出物を合わせ、少量の炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で50℃で濃縮する。粗製生成物を2.0倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィーすることにより精製する。溶離剤: 30~40%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。こうして、標題の化合物が黄色泡状物として得られる。TLC (シリカゲル; 同定: UV 366 nm); Rf: 0.47 (n-ブタノール/氷酢酸/水 67:10:23); IR: 3320 (広い)、3300 (シールド)、2950、1770 (シールド)、1730、1570、(シールド)、1550、1390、1370、1140、1110 (塩化メチレン中)。

d) (2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル

ジオキササン4.0ml及びN-メチルモルホリン1.0ml中の(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)グリシンメチルエステ

(341)

366 nm); Rf: 0.58 (ダブルスポットジステレオアイソマー混合物、系: トルエン/クロロホルム/酢酸エチル/エタノール 32:32:32:5)。

出発原料の製造:

e) (2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸

メタノール45ml中の(2R, S)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル5.4gの溶液に2N水酸化ナトリウム溶液1.1mlを添加し、混合物を室温で撹拌する。2.5時間反応させた後、更に6mlの2N水酸化ナトリウム溶液を加える。合計5時間反応させた後、ちゅうめいな溶液のpH値を1N塩酸の滴加により7.5に調節し、回転蒸発器で50℃で大部分のメタノールを蒸発させる。次に、水溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル層を横層し、撹拌しながら20%クエン酸水溶液を添加して酸性(pH 2.5~3.0)

(340)

ル5.0gの溶液を+2℃に冷却する。ジオキササン2.0ml中の2-メトキシエタンスルホニルクロリド[マトラック(A.S. Matlack)著J. Org. Chem. 23巻729頁(1958)に記載されているようにして製造]3.0mlの溶液を撹拌及び冷却しながら2.0分かけて滴加し、反応混合物を室温で2.5時間撹拌する。懸濁液を回転蒸発器で50℃で半量に濃縮し、水、20%クエン酸水溶液(pH約3)及び再び少量の水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。回転蒸発器で50℃で溶剤を蒸発させた後、TLC (シリカゲル; 同定: UV 366 nm); Rf: 0.54 (トルエン/クロロホルム/酢酸エチル/エタノール 32:32:32:5)。IR: 3390、3260、1740 (シールド)、1720、1535、1370、1330、1185 (シールド)、1125 (塩化メチレン中)。

例44

e) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シアノメタンスルホ

(342)

ニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2-シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.3gを例1a)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20ml及びアニソール1.4ml中でトリフルオロ酢酸15mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点230℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.9^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.90%); IR: 3700~2500、2260、1755、1675、1600、1520 (ヌジール); UV: 250 (9200)、320 (700; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2-シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾ

(343)

ルスルホニルクロリド2.6g (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド10ml; ピリジン10ml)と反応させ、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に使用する。

以下余白

(345)

ール-4-イル)-2-シアノメタンスルホニルアミノ酢酸3.9gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン45ml中で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.8gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール1.35g; 毎回テトラヒドロフラン8ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.66gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.92%); IR: 3400、3300、2260 (弱い)、1780、1720、1700、1635、1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259 (14000; EtOH)。

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2-シアノメタンスルホニルアミノ酢酸

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2-アミノ酢酸3.4gを例6c)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30ml中でシアノメチ

(344)

例45

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - ( (3R) - 3-アミノ-3-カルボキシプロピオニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - ( (3R) - 3-BOC-アミノ-3-tert-ブトキシカルボニルプロピオニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.1gを例1a)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7.5ml及びアニソール5ml中でトリフルオロ酢酸50mlと反応させ、後処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点210℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.84%); IR: 3700~2500 (広い)、1760、1640、1600、1520 (ヌジール); UV: 252 (9200)、316 (.660; H<sub>2</sub>O)。

(346)

b) 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( ( 3 R ) - 3 - BOC - アミノ - 3 - tert - ブトキシカルボニルプロピオニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル ( 製造については例 35 c 参照 ) 0.5 g を例 6 b ) と同様にしてテトラヒドロフラン 2.5 ml 中で ( 3 R ) - 3 - BOC - アミノ - 3 - tert - ブトキシカルボニルプロピオン酸 0.22 g と反応させ ( ヒドロキシベンゾトリアゾール 70 mg ; 毎回テトラヒドロフラン 0.6 ml 中のジクロヘキシルカルボジイミド 60 mg と 3 回 ) 、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。[ α ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 3.2° ± 1° ( CHCl<sub>3</sub> 中 0.96 % ) ; IR : 3400、3280、1780、1706、1675、1530 ( CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> )

(347)

ミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ビパロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ビパロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - 酢酸 2.06 g を例 6 b ) と同様にしてテトラヒドロフラン 1.7 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.6 g と反応させ ( ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.45 g ; 毎回テトラヒドロフラン 3.4 ml 中のジクロヘキシルカルボジイミド 0.39 g と 3 回 ) 、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。[ α ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 2.0° ± 1° ( CHCl<sub>3</sub> 中 0.69 % ) ; IR : 3450、3400、3280、1780、1716、1695、1650、1520 cm<sup>-1</sup> ( CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ) ; UV : 258 ( 14000 ; EtOH ) 。

出発原料の製造:

c) ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチア

(349)

; UV 257 ( 14000 ; EtOH ) 。

例 4 6

a) 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ビパロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ビパロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.62 g を例 1 a ) と同様にして CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 3.6 ml 及びアニソール 1.13 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.35 ml と反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 144 °C 以上 ( 分解 ) ; [ α ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 9.2° ± 1° ( H<sub>2</sub>O 中 0.69 % ) ; IR : 3700 ~ 2700 ( 広い )、1755、1675 ( ショールダー )、1657、1616、1522 ( ヌジール ) ; UV : 250 ( 9200 ; H<sub>2</sub>O ) 。

b) 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - ア

(348)

ゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ビパロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - 酢酸

( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アミノエタンスルホニルアミノ ) - 酢酸 8.5 g を例 6 a ) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中でビパロイルクロリド 1.56 ml ( N , O - ビス ( トリメチルシリル ) アセトアミド 1.25 ml ; ピリジン 1.03 ml ) と反応させ、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に使用する。

例 4 7

a) 7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセトアミド ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸

7β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - BOC - アミノ - 2 - フェニルアセトアミド ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] -

(350)

3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.1 g を例 1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml 及びアニソール 0.57 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.5 ml と反応させ、後処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点  $240^\circ\text{C}$  以上 (分解);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.7^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$  中 0.97 %); IR: 3700 ~ 2500 (広い)、1760、1670、1600、1522 (ヌジョール); UV: 251 (9200)、320 (1000;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - BOC - アミノ - 2 - フェニルアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル (製造については例 35 c 参照) 1 g を例

(351)

1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml 及びアニソール 0.57 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.5 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点  $230^\circ\text{C}$  以上 (分解);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.8^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{HCOOH}$  中 0.92 %); IR: 3700 ~ 2500、1765、1685、1654、1611、1542、1529 (ヌジョール); UV: 252 (9500)、318 (300;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - BOC - アミノアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル (製造については例 35 c 参照) 3.1 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 4.5 ml 中

(353)

6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 1.5 ml 中で N - BOC - (D) - フェニルグリシン 0.34 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.18 g; 毎回テトラヒドロフラン 2 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.09 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中 0.99 %); IR: 3400、3300、1790、1725、1680、1639、1600、1541  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 258 (14000; EtOH)。

例 4 8

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - アミノアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - BOC - アミノアセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.9 g を例

(352)

で N - BOC - グリシン 0.74 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.56 g; 毎回テトラヒドロフラン 6 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.29 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.4^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中 1.00 %); IR: 3400、3300、1790、1725、1690、1640、1542  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 259 (14000; EtOH)。

例 4 9

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキサリルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキサリルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.7 g を例 1 a) と同様にして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8 ml 及びアニソール 0.43 ml 中でトリフ

(354)

ルオロ酢酸 1.2 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 200℃ 以上（分解）； $[\alpha]_D^{20} = +7.3 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.89%)；IR：3700～2600（広い）、1760、1685、1600、1525（ヌジヨール）。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシサリルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシサリルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 3.2 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 26.2 ml 中で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.48 g と反応させ（ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.69 g；毎回テトラヒドロフラン 5.2 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.6 g と 3 回）、後処理し、クロ

(355)

ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.817 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6 ml 及びアニソール 1.92 ml 中でトリフルオロ酢酸 2.2 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 165℃ 以上（分解）； $[\alpha]_D^{20} = +9.4 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.75%)；IR：3700～2600（広い）、1765、1665、1606、1525（ヌジヨール）。UV：252（9800；H<sub>2</sub>O）。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(357)

マトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1.7 \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.84%)；IR：3400、3300、1788、1725、1705、1637、1540 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；UV：250（9200；EtOH）。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシサリルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 6.7 g を例 6 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 24 ml 中で修酸モノメチルエステルクロリド 0.92 ml と反応させ（N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 1.6 ml；ピリジン 0.81 ml）、後処理する。標題の化合物が得られ、特性決定することなく更に処理する。  
例 5 0

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトア

(356)

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 4.18 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.9 g と反応させ（ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.87 g；毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.76 g と 3 回）、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +2.3 \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.82%)；IR：3400、3300、1778、1710、1696、1630、1520 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；UV：257（14400；EtOH）。

出発原料の製造：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスル

(358)



ホニルアミノ)-酢酸 6.7 g を例 6 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 24 ml 中でマロン酸モノメチルエステルクロリド 1.07 ml と反応させ (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、特性決定することなく更に処理する。

## 例 5 1

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.5 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8 ml 及びアニソール 0.4 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.2 ml と反応させ、後処理し、クロマ

(359)

1630、1535 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 256 (14500 ; EtOH)。

出発原料の製造 :

c) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 6.7 g を例 6 a) と同様にしてテトラヒドロフラン 24 ml 中でプロモアセチルブロミド 0.82 ml と反応させ (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 16 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、特性決定することなく更に処理する。

## 例 5 2

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ) - アセトアミド) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

(361)

トグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 220℃ 以上 (分解) ; IR : 特 1770 (ヌジュール)。UV : 253 (11100 ; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 3.3 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.38 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.66 g ; 毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.76 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR : 3400、3300、1790、1735、1682、

(360)

## リウム塩

水 30 ml 中の例 5 1 a) により得られる 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-プロモアセチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 1.5 g に 1-メチル-1H-メルカプトテトラゾールのナトリウム塩 2.45 当を加え、全体を 1 N 水酸化ナトリウム溶液を添加して pH を 7 に一定に保持しながら室温で 3 時間攪拌する。次に、混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー処理し、例 1 a) により再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 172℃ 以上 (分解) ; IR : 3700 ~ 2700 (広い)、1760、1650、1600、1530 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 252 (8900 ; H<sub>2</sub>O)。

## 例 5 3

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メトキシシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

(362)

ウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシスクシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.5 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 ml 及びアニソール 0.43 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.0 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 210℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.97 %); IR: 3650 ~ 2700 (広い), 1765, 1730, 1650, 1600, 1525 cm<sup>-1</sup> (ヌジール)。UV: 252 (9700), 310 (500; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシスクシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシスクシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(363)

してテトラヒドロフラン 25 ml 中でコハク酸モノメチルエステルクロリド 1.22 ml と反応させ (N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 1.0 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、特性決定することなく更に処理する。

## 例 5 4

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸の 2 ナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - tert - ブトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.3 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6.7 ml 及びアニソール 2.15 ml 中でトリフルオロ酢酸 2.5 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題

(365)

ール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシスクシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 4.2 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 45 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.1 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.1 g; 毎回テトラヒドロフラン 6.6 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.58 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1.6^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 1.00 %); IR: 3400, 3300, 1790, 1730, 1680, 1535 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 255 (12700; EtOH)。

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシスクシニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 6.7 g を例 6 c) と同様に

(364)

の化合物の水和物が得られる。融点 200℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = + \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.76 %); IR: 3700 ~ 2600 (広い), 1762, 1645, 1595, 1525 cm<sup>-1</sup> (ヌジール)。UV: 253 (1600), 314 (300; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - tert - ブトキシマロニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (アミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル (製造については例 3 5 c 参照) 6 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中でマロン酸モノ - tert - ブチルエステル 1.5 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.93 g; 毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.82 g と 3 回)、後処理し、ク

(366)

ロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +2.5 \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.70%) ; IR : 3400、1785、1720、1675、1635、1535 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>) ; UV : 258 (18700 ; EtOH)。

## 例 5 5

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 6 ml 及びアニソール 0.76 ml 中でトリフルオロ酢酸 10 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 220℃

(367)

中 0.95%) ; IR : 3400、3300、1787、1725、1692、1670、1650、1600、1530 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>) ; UV : 259 (23200 ; EtOH)。

## 出発原料の製造：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 6.7 g を例 5 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中で p-ニトロベンゾイルクロリド 3.7 g と反応させ (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml ; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、特性決定することなく更に処理する。

## 例 5 6

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスル

(369)

以上(分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = +7.9 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 1.18%) ; IR : 3650 ~ 2800 (広い)、1765、1670、1650、1598、1525 cm<sup>-1</sup> (メソール) ; UV : 259 (18700 ; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸 7 g を例 5 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 60 ml 中で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.6 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.3 g ; 毎回テトラヒドロフラン 6.6 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.66 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1.4 \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>

(368)

ホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.4 g (1.5 ミリモル) を例 2 9 a) と同様にして塩化メチレン 7 ml 中でアニソール 1.4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 7 ml と反応させることにより標題の化合物が 2.5-水和物として得られる。融点 185℃ 以上(分解) ; RI 約 0.45 (シリカゲル Opti-UPC 12、水/アセトニトリル 4 : 1) ; UV : 256 (28700 ; 水)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(370)

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸 1.44 g (2.5 ミリモル) を例 29 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 27 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.34 g 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.57 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 0.92 g (2.5 ミリモル) で処理することによって標題の化合物が淡黄色、無定形粉末として得られる。Rf : 約 0.10 (シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル 1 : 1)。

出発原料の製造 :

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスル

(371)

セトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - イソプロパンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 0.4 g を例 1 a) と同様にして塩化メチレン 0.84 ml 及びアニソール 0.27 ml 中でトリフルオロ酢酸 3.13 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 175℃以上(分解); IR : 3700~2700 (広い)、1762、1680、1602、1520 (ヌジール); UV : 250 (9800)、310 (1100; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - イソプロパンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - イソプロパンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 3.2 g を例 6 b) と同

(373)

ホニルアミノ) - 酢酸 3.8 g (10 ミリモル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml を攪拌しながら添加する。65℃で1時間反応させた後、反応混合物を0℃に冷却し、ピリジン 0.88 ml 及び 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド 2.65 g を加え、その後全体を室温で 20 時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 300 ml に取り、0.1 N 塩酸で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去し、残渣をシリカゲル上で溶剤として酢酸エチルとメタノールとの 4 : 1 混合物を用いて精製して、標題の化合物を無定形粉末として生ずる。TLC (シリカゲル) : Rf : 約 0.23 (クロロホルム/メタノール/氷酢酸 75 : 22 : 3)。

例 57

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - イソプロパンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - ア

(372)

様にテトラヒドロフラン 15 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2 g と反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.6 g ; 毎回テトラヒドロフラン 4 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.52 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR : 3405、3290、1781、1720、1678、1520 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 259 (13800; EtOH)。

出発原料の製造 :

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - イソプロパンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 8.3 g を例 6 c) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml 中でイソプロパンスルホニルクロリド 2.66 g と反応させ(N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml ; ピリジン 1.01 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に処理する。

(374)

例 5 8

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.0 g (2.23 ミリモル) を例 2 9 a) と同様にして塩化メチレン 10 ml 中でアニソール 2.0 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.0 ml と反応させることによって標題の化合物が 2 水和物として得られる。融点 170℃ 以上 (分解); TLC (シリカゲル Opti-UPC 12): Rf 約 0.31 (水/アセトニトリル 8:2);  $[\alpha]_D^{20} = +8.3 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 1.303 %); UV

(375)

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸

無水ナトラヒドロフラン 50 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 3.8 g (10 ミリモル) の懸濁液に窒素雰囲気下で水分を排除しながら N, O - ビズ (トリメチルシリル) アセトアミド 5 ml を攪拌しながら添加する。65℃ で 1 時間反応させた後、反応混合物を室温に冷却し、ピリジン 2 ml 及び 4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルクロリド 5.12 g を加え、その後全体を室温で 5 時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 250 ml に取り、1 N 塩酸で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去して標題の化合物を無定形粉末として得る。TLC

(377)

: 240 (14600; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イルカルボニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.20 g (4 ミリモル) を例 2 9 b) と同様にしてナトラヒドロフラン 40 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.54 g 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.91 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.46 g (2.5 ミリモル) で処理することによって標題の化合物が帯黄色粉末として得られる。TLC (シリカゲル): Rf: 約 0.10 (酢酸エチル)。

(376)

(シリカゲル): Rf: 約 0.18 (クロロホルム/メタノール/氷酢酸 75:22:3)。

例 5 9

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - イソプロパンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - イソプロパンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 0.89 g を例 1 a) と同様にして塩化メチレン 2.15 ml 及びアニソール 0.60 ml 中でトリフルオロ酢酸 8 ml と反応させ、後処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 220℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.5 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.19 %); IR: 3700 ~ 2700 (広い)、1760、1680、1605、1522 (ヌジューール); UV: 250 (10000)、310 (1500; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチ

(378)

アゾール-4-イル)-2-イソプロパンスルホ  
ニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-イソプロパンスルホニルアミノ酢酸 2.99 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 18 ml 中で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.4 g と反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.72 g; 毎回テトラヒドロフラン 5 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.62 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.19 %); IR: 3400、3300、1780、1715、1675、1522 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (14200; EtOH)。

出発原料の製造:

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-イソプロパンスルホニルアミノ酢酸

(379)

標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 172°C 以上(分解); RI 96: 約 0.55;  $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ \pm 1^\circ$  (エタノール/水 1:1 中 1.042 %); UV: 252 (9100; エタノール/水 1:1 中)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-オクテスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-オクテスルホニルアミノ酢酸 2.25 g (5 ミリモル) を例 29 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 50 ml 中で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及び N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.14 g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.83 g (5 ミリモル) で処理することによって標題の化合物が帯黄色粉末として得られる。RI: 約 0.61 (シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル 1:1)。

(381)

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノ酢酸 3.4 g を例 6 c) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml 中でイソプロパンスルホニルクロリド 2.66 g と反応させ(N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10 ml; ピリジン 1.01 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に処理する。

例 60

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-オクテスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-オクテスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.03 g (3.8 ミリモル) を例 29 a) と同様にして塩化メチレン 15 ml 中でアニソール 3 ml の存在でトリフルオロ酢酸 15 ml と反応させることによって

(380)

出発原料の製造:

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-オクテスルホニルアミノ酢酸

無水テトラヒドロフラン 30 ml 中の (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノ酢酸 2.73 g (10 ミリモル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 8 ml を撹拌しながら添加する。65°C で 1 時間反応させた後、反応混合物を室温に冷却し、ピリジン 0.8 ml 及び 1-オクタンスルホニルクロリド 1.98 ml を加え、その後全体を 16 時間撹拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 250 ml に取り、0.5 N 塩酸で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去し、残渣をシリカゲル上で溶離剤としてクロロホルムと酢酸エチルとの 4:1 混合物を用いて精製して、標題の化合物を無定形粉末として得る。RI: 約 0.58 (クロロホ

(382)

ルム/メタノール/氷酢酸 75 : 22 : 3)。

例 6 1

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.88 g を例 1 a) と同様にして塩化メチレン 4.4 ml 中でアニソール 1.4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.5 ml と反応させ、後処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 213℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.6 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.91 %); IR: 3650 ~ 2700 (広い)、1765、1857、1609、1518 (ヌメル); UV: 230 (19000; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエン

(383)

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエンスルホンアミノ酸

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - アミノ酢酸 2.73 g を例 6 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 24 ml 中で p - トルエンスルホンクロリド 2.1 g と反応させ (N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド 10 ml; ピリジン 0.81 ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に処理する。

例 6 2

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - ニトロベンゼンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - ニトロベンゼンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフ

(385)

ム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
- 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエンスルホンアミノ酢酸 2.44 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 20 ml 中で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.8 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.52 g; 毎回テトラヒドロフラン 4 ml 中でジシクロヘキシルカルボジイミド 0.46 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - トルエンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステルが得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.86 %); IR: 3400、3390、1782、1720、1700、1645、1600、1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259 (13000; EtOH)。

以下余白

(384)

ム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.61 g (2.0 ミリモル) を例 2 9 a) と同様にして塩化メチレン 8 ml 中でアニソール 3.5 ml の存在でトリフルオロ酢酸 8 ml と反応させることによって標題の化合物が 1 水和物の形で得られる。融点 188℃ 以上 (分解); RI: 96: 約 0.43;  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.268 %); UV: 258 (18900; 水)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - ニトロベンゼンスルホンアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - ニトロベンゼンスルホンアミノ酢酸 2.29 g (5 ミリモル) を例 2 9 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.15 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.83 g (5 ミリモル) で処理することによって標題の化合物が得られる。RI: 約 0.83 (塩化メチレン/酢酸エチル 1: 1)。

(386)

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - p - ニトロベンゼンスルホンアミノ酢酸

無水塩化メチレン 27 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - アミノ酢酸 2.73 g (10 ミリモル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 8 ml を攪拌しながら加える。65℃で1時間反応させた後、反応混合物を室温に冷却し、ピリジン 0.8 ml 及び p - ニトロベンゼンスルホンクロリド 2.21 ml を加え、その後全体を5時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 250 ml に取り、1.0 N 塩酸で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去し、残渣をシリカゲル上で溶離剤として塩化メチレンと酢酸エチルとの1:1混合物を用いて精製して、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf 96: 約 0.65。

(387)

ド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホンアミノ) - 酢酸 2.35 g (5 ミリモル) を例 29 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 25 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.675 g 及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.15 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.83 g (5 ミリモル) で処理することによって標題の化合物がベージュ色粉末として得られる。Rf: 約 0.40 (シリカゲル、酢酸エチル)。

出発原料の製造:

a) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホンアミノ) - 酢酸

無水テトラヒドロフラン 30 ml 中の (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - アミノ酢酸 2.73 g (10 ミリモル) の懸

(389)

例 63

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホンアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホンアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.0 g (4.9 ミリモル) を例 29 a) と同様にして塩化メチレン 20 ml 中でアニソール 4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 20 ml と反応させることによって標題の化合物が2水和物の形で得られる。融点 191℃以上(分解); Rf: 約 0.43 (シリカゲル Opti-UPC12、水/アセトニトリル 9:1);  $[\alpha]_D^{20} = +9.1^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.982%); UV: 260 (27200; 水)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - アセトアミドベンゼンスルホンアミノ) - アセトアミド]

(388)

濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 8 ml を攪拌しながら加える。60℃で1時間反応させた後、反応混合物を室温に冷却し、ピリジン 0.8 ml 及び 4 - アセトアミノベンゼンスルホンクロリド 2.34 g を加え、その後全体を4時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 250 ml に取り、1 N 塩酸で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去し、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf 96: 約 0.68。

例 64

a) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノナフト - 1 - イルスルホンアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノナフト - 1 - イルスルホンアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニル

(390)



メチルエステル 1.57 g を例 1 a) と同様にして塩化メチレン 3.4 ml 及びアニソール 1.07 ml 中でトリフルオロ酢酸 1.25 ml と反応させ、後処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 215°C 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +9.0^\circ \pm 1^\circ$  ( $H_2O$  中 0.078 g); IR: 3650~2700 (広い)、1762、1680、1628、1605、1555、1520 (ヌジュール); UV: 243 (44800)、347 (3900;  $H_2O$ )。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノナフト-1-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ナフト-1-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエ

(391)

ルメチルエステル 7.41 g 及び 2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ナフト-1-イルスルホニルクロリド 7.41 g をサトラビドフラン 7.5 ml 及びピリジン 0.963 ml 中で室温で 6 時間攪拌する。次に、反応混合物を酢酸エチルに取り、1N塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。粗製生成物をシリカゲル 250 g 上でクロマトグラフィー処理 (溶離剤: トルエン/酢酸エチルの 9:1 混合物) することによって精製した後、標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ \pm 1^\circ$  ( $CHCl_3$  中 1.00 g); IR: 3400、3300、1785、1750、1724、1700、1620、1606 ( $CH_2Cl_2$ ); UV: 249 (58800)、325 (4400; EtOH)。

出発原料の製造:

4) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(393)

ナル 2.71 g を例 37 c) と同様にしてアセトニトリルと水酢酸との 1:1 混合物 30 ml 中で亜鉛末 2.4 g と反応させ、後処理する。粗製生成物をシリカゲル 100 g 上でクロマトグラフィー処理 (溶離剤: トルエン/酢酸エチルの 1:1 混合物) することによって精製した後、標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ \pm 1^\circ$  ( $CHCl_3$  中 0.70 g); IR: 3500、3395、3300、1785、1720、1700、1628、1600、1535、1508 ( $CH_2Cl_2$ ); UV: 245 (57800)、350 (4300; EtOH)。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-ナフト-1-イルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニル

(392)

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-クロロアセチルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (製法については例 7 d 参照) 7.52 g を例 7 c) と同様にしてチオ尿素 1.76 (ジオキササン 1.25 ml; 酢酸 2.58 ml) と反応させ、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく、粗製状態で更に処理する。

例 65

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(5-イミダゾールスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(5-イミダゾールスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.6 g を例 1 a) と同様にして塩化メチレン 10 ml 及びアニソール 0.56 ml 中でトリフルオロ

(394)

酢酸 1.5 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 230℃ 以上（分解）； $[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ \pm 1^\circ$  ( $H_2O$  中 1.018% )；IR：3700～2600（広い）、1760（広い）、1680、1640、1600、1520（ヌジール）；UV：250（9200； $H_2O$ ）。

b) 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 5 - イミダゾールスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - アミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル（製法については例 64 d 参照）2.9 g 及び 5 - イミダゾールスルホニルクロリド 0.8 g を例 64 c ) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 及び N - メチルモルホリン 0.55 ml 中で反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理する。

(395)

同様にして塩化メチレン 18.5 ml 中でアニソール 3.7 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.85 ml と反応させることにより標題の化合物の 2 水和物が得られる。融点 160℃（分解）；RI：約 0.10（シリカゲル Opti-UPC12、水／アセトニトリル 4：1）； $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ \pm 1^\circ$ （水中 0.595%）；UV：259（水中 25000）。

b) 3 - ( 1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2R, S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - 酢酸 3.1 g（5.5 ミリモル）を例 29 b ) と同様にしてテトラヒドロフラン 50 ml 中で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール及び N, N' - ジシクロヘ

(397)

標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \pm 1^\circ$  ( $CHCl_3$  中 0.077% )；IR：3450～2700（広い）、1785、1725、1700（シールダー）、1640（シールダー）、1602、1545 ( $CH_2Cl_2$ )；UV：258（14100；EtOH）。

例 66

a) 3 - ( 1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩  
3 - ( 1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.7 g（3.6 ミリモル）を例 29 a ) と

(396)

キシルカルボジイミド 1.25 g の存在で 3 - ( 1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.72 g（5.5 ミリモル）で処理することによって標題の化合物が帯黄点粉末として得られる。RI：約 0.43（シリカゲル、塩化メチレン／酢酸エチル 1：1）。

例 67

a) 3 - カルバモイルオキシメチル - 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

3 - カルバモイルオキシメチル - 7β - [ ( 2R, S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 4 - ニトロベンゼンスルホニルアミノ ) - エタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.58 g（1.6

(398)

ミリモル)を例29a)と同様にして塩化メチレン8ml中でアニソール1.7mlの存在でトリフルオロ酢酸8mlと反応させることにより標題の化合物の2水和物が得られる。融点112℃(分解); RI: 約0.18(シリカゲルOpti-UPC12、水/アセトニトリル4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \pm 1^\circ$  (水中0.766%); UV: 256(水中23700)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸4.52g(8.0ミリモル)を例29b)と同様にしてテトラヒドロフラン80ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.08g及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.81gの存

(399)

化合物が3水和物の形で帯黄色粉末として得られる。融点170℃(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ \pm 1^\circ$  (水中0.743%); UV: 257(水中24200)。

出発原料の製造:

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.83g(2ミリモル)の溶液を10%パラジウム付活性炭触媒0.85gの存在で常圧で室温で水素添加する。残留する固体物質を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮し、標題の化合物を帯黄色粉末として得る。RI: 約0.31(シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

(401)

在で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.51g(8ミリモル)で処理することによって標題の化合物が淡黄色無定形粉末として得られる。RI: 約0.33(シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

例68

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.77g(2ミリモル)を例29a)と同様にして塩化メチレン9ml中でアニソール1.8mlの存在でトリフルオロ酢酸9mlと反応させることにより標題の

(400)

例69

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.9gを例1a)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8.9ml及びアニソール2.97mlの存在でトリフルオロ酢酸3.4mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点160℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ \pm 1^\circ$  (水中1.20%); IR: 3650~2500(広い)、1760、1695、1605、1520cm<sup>-1</sup>; UV: 255(水中12500)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

(402)

( ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド ) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メタンスルホニルアミノ酢酸 ( 製法については例 22 c 参照 ) 2.5 g を例 6 b ) と同様にしてテトラヒドロフラン 33 ml 中で 3 - カルバモイルオキシメチル - 7 β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.5 g と反応させ ( ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.63 g 及び 5 回テトラヒドロフラン 4 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.58 g と 3 回 )、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 90 ± 1° ( CHCl<sub>3</sub> 中 0.97 % ) ; IR : 3500, 3400, 3270, 1770, 1700, 1680 ( ショールダー )、1560, 1515 cm<sup>-1</sup> ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) ; UV : 257 ( 16200 ; EtOH )。

以下余白

(403)

する無定形沈殿をデカントし、ヘキサンで 3 回洗浄し、真空中で室温で乾燥する。物質をエーテル熱成させ、エーテルから離別し、再び乾燥する。標題の化合物が得られる。融点 110℃ 以上 ( 分解 ) ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 21° ± 1° ( DMSO 中 1.07 % ) ; IR : 3600 ~ 2400 ( 広い )、1782, 1750, 1695, 1628, 1545 cm<sup>-1</sup> ( ヌジール ) ; UV : 258 ( 12000 ; CH<sub>3</sub>OH )。

例 71

a) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.5 g を例 1 a ) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(405)

例 70

a) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジパロイルオキシメチルエステル塩

3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩 ( 製法については例 22 a 参照 ) 1.65 g 及びヨードメチルピパレート 0.735 ml をジメチルホルムアミド 16.5 ml 中で 0℃ で 30 分攪拌する。次に例 8 の硫酸塩緩衝液 10 ml を添加し、混合物を再び 0℃ で 5 分攪拌する。次に混合物を酢酸エチル 25 ml に取り、飽和塩化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。次いで、濾過を行い、塩化メチレン中の 0.7 N HCl 4.5 ml を添加する。生

(404)

5 ml 及びアニソール 0.7 ml の存在でトリフルオロ酢酸 10 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 210℃ 以上 ( 分解 ) ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 90 ± 1° ( 水中 0.91 % ) ; IR : 3650 ~ 2500 ( 広い )、2260, 1760, 1685, 1605, 1520 ( ヌジール ) ; UV : 257 ( 水中 12500 )。

b) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - シアノメタンスルホニルアミノ酢酸 ( 製法については例 44 c 参照 ) 2.6 g を例 6 b ) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中で 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - アミノ - 3 -

(406)

セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.3 g と反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.9 g 及び遊回テトラヒドロフラン 6.6 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.43 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -8.5^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.97%) ; IR : 3400, 3300, 2260, 1785, 1722, 1700 (シールダー)、1625, 1540 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 258 (15800 ; EtOH)。

## 例 7 2

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-

(407)

キシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.4 g と反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.5 g 及び遊回テトラヒドロフラン 10 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 1.2 g と 3 回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 1.01%) ; IR : 特に、1785 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 258 (14400 ; EtOH)。

## 例 7 3

a) 3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.7 g を例

(409)

4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.2 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 ml 及びアニソール 0.636 ml 中でトリフルオロ酢酸 10 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 190℃以上(分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = +5.3^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.03%) ; IR : 3650 ~ 2500 (広い)、1760, 1670, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup> (ヌジュール) ; UV : 257 (水中 13300)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸(製法については例 27 c 参照) 2.3 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中で 3-カルバモイルオ

(408)

1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.4 ml 及びアニソール 0.73 ml 中でトリフルオロ酢酸 2.1 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 165℃以上(分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = +7.7^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.85%) ; IR : 3650 ~ 2500 (広い)、1760, 1725 (シールダー)、1670, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup> (ヌジュール) ; UV : 256 (水中 12000)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸(製法については例 27 c 参照) 2.3 g を例 6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 30 ml 中で 3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン

(410)

酸ジフェニルメチルエステル 2.1 g と反応させ  
(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.5 g 及び毎回  
テトラヒドロフラン 6 ml 中のジシクロヘキシルカ  
ルボジイミド 0.4 g と 3 回)、後処理し、クロマ  
トグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。  
 $[\alpha]_D^{20} = +5.6^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 1.28 g);  
 IR: 3300, 1780, 1720, 1680, 1550  
 (ヌジール); UV: 257 (15600;  
 EtOH)。

## 例 7 4

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾ  
ール-4-イル) - 2 - (2-ホルミルアミノエ  
タンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 -  
セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチ  
ルエステル塩酸塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチア  
ゾール-4-イル) - 2 - (2-ホルミルアミノ  
エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3  
-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩 1 g  
及びヨードメチルピバレート 0.5 ml を例 7 0 と同

(411)

物が得られる。融点 170℃ 以上 (分解);  
 $[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.95 g); IR:  
 3650 ~ 2500 (広い)、1760, 1695,  
 1605, 1520 cm<sup>-1</sup> (ヌジール); UV: 255  
 (水中 12600)。

## b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2R) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-  
イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミ  
ド] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウ  
ム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-  
 [ (2R) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール  
-4-イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセ  
トアミド] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフ  
ェニルメチルエステル 1.65 g を例 1 a) と同様  
にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4.9 ml 及びアニソール 1.6 ml 中  
でトリフルオロ酢酸 1.8 ml と反応させ、後処理し、  
クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題  
の化合物の水和物が得られる。融点 175℃ 以上  
(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.96 g);

(413)

様にしてジメチルホルムアミド 10 ml 中で反応さ  
せ、後処理する。標題の化合物が得られる。

$[\alpha]_D^{20} = +6.3^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO 中 0.95 g);  
 IR: 3650 ~ 2400 (広い)、1780,  
 1750, 1670 (広い)、1630, 1540 (ヌ  
ジール); UV: 258 (11500; CH<sub>3</sub>OH)。  
 例 7 5

## a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-  
イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミ  
ド] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウ  
ム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2S)  
- 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)  
- 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] -  
3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル  
エステル 1.65 g を例 1 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
4.9 ml 及びアニソール 1.6 ml 中でトリフルオロ酢  
酸 1.8 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフ  
ィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和

(412)

IR: 3650 ~ 2500 (広い)、1760,  
 1695, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup> (ヌジール); UV  
 : 255 (水中 12400)。

## a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール  
-4-イル) - 2 - メタンスルホニルアミノアセ  
トアミド] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフ  
ェニルメチルエステル及び

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R)  
- 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)  
- 2 - メタンスルホニルアミノアセトアミド] -  
3 - セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル  
エステル

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾ  
ール-4-イル) - 2 - メタンスルホニルアミノ  
酢酸 (製法については例 2 2 c 参照) 2.5 g を例  
6 b) と同様にしてテトラヒドロフラン 3.3 ml 中  
で 3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ  
- 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ルエステル 2.59 g と反応させ (ヒドロキシベン

(414)

トリアゾール 0.63 g 及び毎回テトラヒドロフラン 4 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.58 g と 3 回)、後処理する。生成する粗製生成物をシリカゲル 300.0 g (傾斜カラム) でクロマトグラフィー処理する(溶離剤: トルエン/酢酸エチル 2:1 及び 1:1 混合物)。こうして 2R-配置を有する標題の化合物がまず溶離される(立体配置の決定についてと例 7 d 参照)。 $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 1.08 %); IR: 3520, 3410, 3280, 1795, 1725, 1700 (ショールダー), 1582, 1540 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259 (15200; EtOH)。

続いて流出するフラクションは前記の(2R)-化合物と(2S)-異性体との 2 成分混合物から成る。

2S-配置を有する標題の化合物は最後のフラクションから得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.99 %); IR: 3520, 3410, 3290, 1780, 1725, 1695 (ショールダー), 1582, 1540 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258

(415)

石油エーテルで洗浄し、高真空下に室温で乾燥する。粗製トリフルオロ酢酸塩をアセトニトリルと水との混合物 30 ml 中に溶解し、溶液を +5℃ に冷却し、攪拌及び冷却しながら 1N 水酸化ナトリウム溶液を滴加して pH 値を 5.8 に調節する。次に溶液をエタノール 600 ml 中に注ぎ、回転蒸発器で 50℃ で約 100 ml の容量に濃縮する。この操作を、毎回エタノール 300 ml を添加して 2 回繰り返す。無定形生成物を沈澱させる。沈澱を吸引濾過し、エタノール、エタノールとジエチルエーテルとの混合物及びジエチルエーテルで順次洗浄する。標題の化合物が得られる。融点 146℃ から分解;  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ \pm 1^\circ$  (0.1N NaHCO<sub>3</sub> 中 2.039 %); IR: 3310 (広い), 3200, 1785 (ショールダー), 1765 (広い), 1685, 1610 (広い), 1525, 1375, 1350, 1175, 1145 (ヌジュール) Rf: 約 0.44 (シリカゲル, UV 366, n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水 42:24:4:30)。

(417)

(16400; EtOH)。

例 7 6

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4 g を塩化メチレン 7 ml に溶かす。この溶液にアニソール 1.5 ml 及びトリフルオロ酢酸 70 ml を順次添加し、水分を排除しながら 1 時間室温で攪拌する。始めは澄明な溶液中に嵩高い沈澱が生ずる。次に、懸濁液を石油エーテルとジエチルエーテルとの氷冷混合物中に注ぎ、生成するトリフルオロ酢酸塩を吸引濾過し、

(416)

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸(製法については例 43 d 参照) 3.0 g を例 42。)と同様にしてジオキサソとテトラヒドロフランとの混合(1:1) 50 ml 中で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.50 g 及び N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.60 g (2 × 0.80 g) の存在で 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルと反応させることによって標題の化合物が得られる。粗製生成物を 20 倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤: 10~20% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf: 約 0.52 (シリカゲル, UV 336, ダブルスポットジアステレ

(418)

オアイソマー混合物、クロロホルム／酢酸エチル／エタノール 4 2.5 : 4 2.5 : 5)。

## 例 77

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.4 g を例 75 a) と同様にして塩化メチレン 5 ml 及びアニソール 1.2 ml 中でトリフルオロ酢酸 6.0 ml と反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。この無定形生成物は、178℃以上で分解しながら融解する。 $[\alpha]_D^{20} = +8.3^\circ \pm 1^\circ$  (0.1 N NaHCO<sub>3</sub> 中 2.039%) ; IR : 3320 (広い)、

(419)

のシリカゲル上で精製する。溶離剤：塩化メチレン／酢酸メチル (1 : 1)。融点 140℃以上 (分解) ; RI : 約 0.15 (シリカゲル、UV 336、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、クロロホルム／酢酸エチル／エタノール 4 2.5 : 4 2.5 : 5)。

出発原料の製造：

c) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

メタノール 15 ml 及び水 10 ml 中の (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステル 3.8 g の溶液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液 1.8 ml を添加し、反応混合物を 30℃で 4 時間撹拌する。次いで、生成する酸を例 43 d) と同様にして単離する。溶剤を蒸発した後、標題の化合物が泡状物として残留する。融点 93~96℃ (分解)。

d) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチア

(421)

3190 (広い)、1760 (広い)、1645、1600、1565、1520、1375、1365、1165 (ショールダー)、1140 (ヌジール) ; RI : 0.33 (シリカゲル、UV 366、n-ブタノール／ピリジン／氷酢酸／水 4 2 : 2 4 : 4 : 30)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 3.0 g を例 42 c) と同様にして、テトラヒドロフラン 5.0 ml 中で N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.60 g (2 × 0.80 g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.50 g と反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を 2.5 倍量

(420)

ゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステル

テトラヒドロフラン 4.0 ml 中の (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステル 4.70 g の溶液にテトラヒドロフラン 8 ml 中のメチルイソシアネート 0.8.0 g の溶液を 2℃で撹拌しながら 30 分間に滴加する。反応混合物を +2℃で 4 時間撹拌及び室温で 1 時間撹拌する。溶液を回転蒸発器で 50℃で濃縮乾燥し、粗製生成物を 2.0 倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤：55~70% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。標題の化合物が泡状物として得られる。融点 70℃以上 (分解) ; RI : 約 0.07 (シリカゲル、UV 336、トルエン／クロロホルム／酢酸エチル 1 : 1 : 1)

## 例 78

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノホル

(422)



ムアミドエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.70g を例 76 a) と同様にして塩化メチレン 5 ml 及びアニソール 1.0 ml 中でトリフルオロ酢酸 5.0 ml と反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を 1N 水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。この無定形生成物は 210℃ 以上で分解しながら融解する。IR: 3360, 3305, 3270, 3180 (広い), 1785 (シ。ールダー), 1760, 1650, 1640, 1590, 1560, 1535, 1510, 1375, 1365, 1145, 113 (ヌジ。ール); RI 96: 約 0.29。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ア-

(423)

ニルホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-酢酸

メタノール 2.5 ml 中で (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-酢酸メチルエステル 2.7g を例 43 d) と同様にして 2N 水酸化ナトリウム溶液 6 ml を反応させ、40℃ で 4 時間攪拌することによって標題の化合物が得られる。RI 96: 約 0.69。

d) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-酢酸メチルエステル

テトラヒドロフラン 3.0 ml 中の (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸メチルエステル 4.54g の溶液を例 77 d) と同様にしてテトラヒドロフラン 2.0 ml 中のフェニルイソシアネート 1.60 ml と反応させ、反応混合物を回転蒸発器で 50℃ で蒸発乾燥し、粗製生

(425)

リノホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノホルムアミドエタンスルホニルアミノ)-酢酸 2.8g を例 42 c) と同様にして、テトラヒドロフラン 5.0 ml 中で N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.20g (2 × 0.60g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.10g と反応させることによつて、標題の化合物が得られる。精製生成物を 20 倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤: 15~25% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。融点 128~131℃ 以上 (分解); RI: 約 0.43 (シリカゲル, UV 336, ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物, トルエン/クロロホルム/酢酸エチル 1:1:1+5% エタノール)

出発原料の製造:

c) (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチア

(424)

成物を 15 倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤: 15~25% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。標題の化合物が粉末状物として得られる。RI: 約 0.24 (シリカゲル, UV 336, トルエン/クロロホルム/酢酸エチル 1:1:1+3% エタノール)。

例 79

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.6g を例 43 a) と同様にして塩化メチレン 5 ml 及び

(426)

アニソール 2.10 ml 中でトリフルオロ酢酸 4.5 ml と反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点 160℃ 以上（分解）； $[\alpha]_D^{20} = -3.40 \pm 1.0$ （ジメチルスルホキシド 中 2.207 g）；RI：0.35（シリカゲル、UV 366、*n*-ブタノール／ピリジン／氷酢酸／水 42：24：4：30）。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-酢酸 2.20 g を例 42 c) と同様にしてテトラヒドロフラン 4.5 ml 中で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.27 g 及び N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

(427)

(9.5 g + 2.5 g) で処理する。例 13 d) と同様にして後処理する。粗製生成物の溶液を *n*-ヘキサン中に注ぎ、無定形の (2R, S)-2-(2-N-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸を沈殿させる。RI：約 0.13（シリカゲル、UV 366、クロロホルム／メタノール／氷酢酸／水 45：12：1：2）。この酸 4.5 g を例 13 c) と同様にしてジオキサン 60 ml 及び水 30 ml 中の炭酸ナトリウム 4.3 g の存在で *tert*-ブチルジカーボネート 6.4 ml と反応させる。粗製生成物を石油エーテルと混合した後、無定形の標題の化合物が得られる。RI：約 0.58（シリカゲル、UV 366、クロロホルム／メタノール／氷酢酸／水 45：12：1：2）。

例 80

a) 7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-n-ブチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

(429)

0.90 g (2 × 0.45 g) の存在で 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.8 g と反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を 40 倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤：塩化メチレン／酢酸メチル（85：15）。RI：約 0.48（シリカゲル、UV 366、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン／酢酸エチル 1：1）。

出発原料の製造：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-酢酸  
(2R, S)-2-[2-(N-メチル-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ]-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸（製法については例 42 d 参照）9.5 g をアセトニトリルと氷酢酸との 1：1 混合物 100 ml 中で亜鉛末 1.20 g

(428)

7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-n-ブチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを例 76 a) と同様にして塩化メチレン 5 ml 及びアニソール 1.0 ml 中でトリフルオロ酢酸 5.0 ml と反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。この無定形生成物は 166～173℃ 以上で分解しながら融解する。IR：3310（広い）、3190, 1785（ショールダー）、1765（広い）、1680, 1600（広い）、1520, 1355（広い）、1175（ショールダー）、1150（ヌジャー）；RI：約 0.38（シリカゲル、UV 366、*n*-ブタノール／ピリジン／氷酢酸／水 42：24：4：30）。

b) 7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-n-ブチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-ア

(430)

セトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-n-ブチルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸を例43c)と同様にして、テトラヒドロフラン50ml中でジシクロヘキシルカルボジイミド0.98g (2×0.49g)の存在で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.5gと反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を25倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤：7～10%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf：約0.45 (シリカゲル、UV336、トルエン/酢酸エチル2:1)。出発原料の製造：

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-n-ブチルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(n-ブチル-2,2,2-

(431)

タンスルホンアミノ酢酸

(2R, S)-2-アミノ-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸10gのトリメチルシリルエステルを例42d)と同様にして油状の2-[N-n-ブチル-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ]-エタンスルホンクロリド(例42c)により製造)20gと反応させる。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤：10～30%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf 96：約0.64 (シリカゲル、UV366)。

例81

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例81b)により得られる3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-

(433)

トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホンアミノ酢酸7.1gをアセトニトリルと氷酢酸との1:1混合物80ml中で重鉛米14.0g (10.0g及び4.0g)で処理する。例13d)と同様にして後処理する。粗製生成物をジエチルエーテルと混合すると、無定形の(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-n-ブチルアミノエタンスルホンアミノ酢酸が得られる。Rf 96：約0.42 (シリカゲル、UV366)。この酸8.9gをジオキサン80mlに溶かし、例13c)と同様にして水30ml中で炭酸ナトリウム2.5gの存在でジ-tert-ブチルジカーボネート4.7mlと反応させる。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上で精製する。溶離剤：10～30%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf 96：約0.45 (シリカゲル、UV366)

d) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(n-ブチル-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エ

(432)

[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.5gを例1a)と同様にして塩化メチレン6ml及びアニソール0.9ml中でトリフルオロ酢酸10mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点205℃以上で分解； $[\alpha]_D^{20} = -20 \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.93%)；IR：3650～2500 (広い)、1763、1665、1600、1520 (ヌジール)；UV258 (12600；H<sub>2</sub>O)

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例36c)により得られる(2R, S)-2-

(434)

(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸5.5gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン55ml中で3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル6.0gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール1.6g; 毎回テトラヒドロフラン5ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.83gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。

$[\alpha]_D^{20} = -7.9^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.88%);  
IR: 3400, 3180 (広い), 1787, 1720, 1683, 1538 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
UV: 260 (16800; EtOH)

以下余白

(435)

(ヌジール); UV: 260 (12000; CH<sub>3</sub>OH)。

## 例83

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例83b)により得られる3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル6gを例1a)と同様にして塩化メチレン10ml及びアニソール1.5ml中でトリフルオロ酢酸15mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点205℃以上(分解);  
 $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中1.02%); IR:

(437)

## 例82

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル塩酸塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例81a参照)0.5g及びヨードメチルピバレート0.19mlを例70a)と同様にして、ジメチルホルムアミド5ml中で反応させ、後処理し塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点150℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = -1.8^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO中1.03%);  
IR: 3660~2300 (広い), 1748, 1690 (シールダー), 1660~1620 (広い), 1540

(436)

3660~2500 (広い), 1760, 1680 (シールダー), 1630 (シールダー), 1600, 1578, 1522 (ヌジール);  
UV: 230 (20000), 260 (シールダー; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例26c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホンアミノ)-酢酸8gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン80ml中で3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.4gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール2.0g; 毎回テトラヒドロフラン8.3ml

(438)

中のジシクロヘキシルカルボジイミド1gと3回) 後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -6.7^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  中1.00g); IR: 3400, 3300 (広い), 1788, 1722, 1698 (ショールダー), 1663, 1601, 1579, 1538 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 259 (15800;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。

## 例84

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸  
ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ベンゾイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸  
のナトリウム塩(製法については例83を参照)

(439)

チアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.13gを例1a)と同様にして塩化メチレン4.1ml及びアコソール1.35ml中でトリフルオロ酢酸15.5mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈酸させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点157℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中0.75g); IR: 3660~2500, 1763, 1690 (ショールダー), 1660, 1625 (ショールダー), 1600, 1550 (ショールダー), 1525 (ヌジョール); UV: 255 (13500;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(441)

0.8g及びロードメタルピパレート0.3mlを例70a)と同様にして、ジメチルホルムアミド8ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点195℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO中0.69g); IR: 3660~2500 (広い), 1782, 1750, 1692, 1630, 1600 (ショールダー), 1577, 1535 (ヌジョール); UV: 220 (21000), 258 (13700;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。

## 例85

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例85b)により得られる3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノ

(440)

例31a)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸2.88gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン30ml中で3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.9gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール0.66g; 毎回テトラヒドロフラン4ml中にジシクロヘキシルカルボジイミド0.58gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ \pm 1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ 中0.98g); IR: 3390, 3290, 1775, 1710, 1690 (ショールダー), 1620, 1600 (ショールダー), 1515 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV: 250 (16000; EtOH)。

## 例86

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)

(442)

- 2 - メタンシルホニルアミノアセトアミド] -  
3 - セフェム - 4 - カルボン酸ピパロイルオキシ  
メチルエステル塩酸塩

3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - エタンシルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩 (製法については例 6 9 a 参照) 1.815 g 及びヨードメチルピパレート 0.9 ml を例 7 0 a) と同様にシメチルホルムアミド 18.15 ml 中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点 123 °C 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO 中 0.81 g); IR: 3660 ~ 2300 (広い), 1780, 1745, 1700, 1630, 1545 (ヌジール); UV: 260 (11800; CH<sub>3</sub>OH)。

例 8 7

a) 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  -  
[(2 R) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンス

(443)

ルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェ  
ム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

例 8 7 c) により得られる 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンシルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.45 g を例 1 a) と同様に、塩化メチレン 7 ml 及びアニソール 2.3 ml 中でトリフルオロ酢酸 2.6 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 160 °C 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.92 g); IR: 3660 ~ 2500 (広い), 1762, 1700 (ショルダー), 1600, 1605, 1522 (ヌジール); UV: 253 (13800; H<sub>2</sub>O)。

c) 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  -  
[(2 R) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール  
- 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエ

(445)

ルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェ  
ム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

例 8 7 c) により得られる 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 R) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンシルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.62 g を例 1 a) と同様に、塩化メチレン 5.4 ml 及びアニソール 1.76 ml 中でトリフルオロ酢酸 2.0 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 155 °C 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中 0.85 g); IR: 3660 ~ 2500 (広い), 1760, 1700, 1658, 1605, 1522 (ヌジール); UV: 253 (12800; H<sub>2</sub>O)。

b) 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  -  
[(2 S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -  
イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンス

(444)

タンシルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 -  
セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエス  
テル及び

3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - [(2 S)  
- 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル)  
- 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンシルホニ  
ルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
- カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 3 1 c) により得られる (2 R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - アクリロイルアミノエタンシルホニルアミノ) - 酢酸 9.93 g を例 6 b) と同様にテトラヒドロフラン 70 ml 中で 3 - カルバモイルオキシメチル - 7  $\beta$  - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 8.93 g と反応させ (ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.28 g; 毎回テトラヒドロフラン 10 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 2.0 g と 3 回)、後処理する。生成する粗製生成物をシリカゲル 700 g 上でクロマトグラフィー処理する [溶剤: トルエン/

(446)

酢酸エチル 7 : 3 , 3 : 2 , 1 : 1 及び 1 : 2 混合物)。こうして 2 R - 配置を有する標題の化合物が最初に分離される(立体配置の決定については例 7 d 参照)。 $[\alpha]_D^{20} = -5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.75%) ; IR : 3520 , 3420 , 3300 , 3200 (ショールダー) , 1775 , 1712 , 1670 (ショールダー) , 1620 , 1580 , 1520 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 259 (16000 ; EtOH)。

続いて流出するフラクションは前記の (2 R) - 化合物と (2 S) - 異性体との 2 成分混合物から成る。

(2 S) - 配置を有する標題の化合物を最後のフラクションから得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +4^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.91%) ; IR : 3550 , 3429 , 3300 , 3200 (ショールダー) , 1778 , 1715 , 1700 (ショールダー) , 1670 (ショールダー) , 1620 (ショールダー) , 1600 , 1580 , 1522 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 259 (16200 ; EtOH)。

(447)

## 例 8 9

3 - カルバモイルオキシメチル - 7 β - [ ( 2 S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3 - カルバモイルオキシメチル - 7 β - [ ( 2 S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩(製法については例 87b 参照) 0.67 g 及びヨードメチルピバレート 0.29 ml を例 7 0 a) と同様にシメチルホルムアミド 6.7 ml 中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点 125℃ 以上(分解) ; IR : 3660 ~ 2400 (広い) , 1780 , 1748 , 1700 , 1660 , 1627 , 1545 (ヌジール) ; UV : 259 (11000 ; CH<sub>3</sub>OH)。

以下余白

(449)

## 例 8 8

3 - カルバモイルオキシメチル - 7 β - [ ( 2 R ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3 - カルバモイルオキシメチル - 7 β - [ ( 2 R ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩(製法については例 87a 参照) 0.54 g 及びヨードメチルピバレート 0.23 ml を例 7 0 a) と同様にシメチルホルムアミド 5.4 ml 中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点 130℃ 以上(分解) ; IR : 3660 ~ 2400 (広い) , 1780 , 1748 , 1700 , 1660 , 1627 , 1545 (ヌジール) ; UV : 259 (11000 ; CH<sub>3</sub>OH)。

以下余白

(448)

## 例 9 0

a) 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

例 9 0 b) により得られる 3 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル ) - 7 β - [ ( 2 R , S ) - 2 - ( 2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - アセチルアミノエタンスルホニルアミノ ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.5 g を例 1 a) と同様に塩化メチレン 6 ml 及びアニソール 0.9 ml 中でトリフルオロ酢酸 10 ml と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点 180℃ 以上(分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = -2^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (H<sub>2</sub>O 中 0.81%) ; IR : 3660 ~ 2500 (広い) , 1765 , 1690

(450)

~1600 (広い)、1522 (ヌジール) ;  
UV : 260 (13200 ; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例24c)により得られる(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸4.7gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン50ml中で3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.5gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール1.2g; 毎回テトラヒドロフラン5ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.6gを3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ \pm 1^\circ$

(451)

得られる。融点180℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO 中1.08%) ; IR : 3660~2500 (広い)、1785, 1750, 1694, 1630, 1545 (ヌジール) ; UV : 260 (12800 ; CH<sub>3</sub>OH)。

例92

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例92c)により得られる3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.1gを例1a)と同様にして、塩化メチレン5ml及びアニソール0.3ml中でトリフルオロ酢酸1.0mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。

(453)

(CHCl<sub>3</sub> 中1.47%) ; IR : 3420 (シールダー)、3398, 3300 (広い)、1789, 1722, 1676, 1543 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; UV : 260 (16000 ; EtOH)。

例91

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, 8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ピロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例90a参照)0.5g及びヨードメチルピバレート0.2mlを例70a)と同様にしてジメチルホルムアミド5ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が

(452)

標題の化合物の水和物が得られる。融点190℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = \pm 4.9^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O 中0.84%) ; IR : 3660~2500 (広い)、1762, 1670, 1610, 1525 (ヌジール) ; UV : 255 (12200 ; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例92a)により得られる3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.7gを例1a)と同様にして、塩化メチレン5ml及びアニソール0.47ml中でトリフルオロ酢酸1.0mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点160℃

(454)



以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ \pm 1^\circ$  ( $H_2O$ 中 0.99g); IR: 3660~2500(広い)、1762、1705(ショールダー)、1670、1605、1525(ヌジョール); UV: 253(13800;  $H_2O$ )。

c) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例36c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸6.7gを例6b)と同様にして

(455)

フラクションから得られる $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$  ( $CHCl_3$ 中0.92g); IR: 3525、3418、3290(広い)、1785、1728、1685、1584、1542( $CH_2Cl_2$ ); UV: 259(16000; EtOH)。

例93

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例93b)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル10.0gを例1a)と同様にして塩化メチレン15ml及びアニソール2.82ml中でトリフルオロ酢酸2.0mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題

(456)

テトラヒドロフラン70ml中で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル6gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール1.8g; 毎回テトラヒドロフラン6.6ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド0.93gと3回)、後処理する。生成する粗製生成物をシリカゲル400g上でクロマトグラフィー処理する[溶離剤: トルエン/酢酸エチル4: 1、1: 1及び1: 2混合物]。こうして2R-配置を有する標題の化合物が最初に溶離される(立体配置の決定については例7d参照)。 $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ \pm 1^\circ$  ( $CHCl_3$ 中0.25g); IR: 3530、3415、3280(広い)、1787、1728、1690、1583、1542( $CH_2Cl_2$ ); UV: 259(16600; EtOH)。

続いて流出するフラクションは前記の(2R)-化合物と(2S)-異性体との2成分混合物から成る。

(2S)-配置を有する標題の化合物は最後の

(457)

の化合物の水和物が得られる。融点180℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +155^\circ \pm 1^\circ$  ( $H_2O$ 中1.08g); IR: 3660~2500(広い)、2110、1758、1680(ショールダー)、1650~1610(広い)、1520(ヌジョール); UV: 250(16000;  $H_2O$ )。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-プロピオロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例83c)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル15gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン200ml中でプロピオール酸1.15mlと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール2.5g; 毎回テトラヒドロフラン20ml中のジシクロヘキシルカルボジイミ

(458)

ド1.3gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR: 3400, 3300, 2120, 1790, 1726, 1700 (ショールダー), 1668, 1603, 1540 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (13500; EtOH)。

出発原料の製造:

c) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例83d)により得られる3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル5.5gを例35e)と同様にしてアセトニトリルと酢酸との1:1混合物60ml中で亜鉛末5.5gと反応させ、

(459)

アゾール0.76g; 毎回テトラヒドロフラン4ml中のジクロヘキシルカルボジイミド0.67gと3回)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.79%); IR: 3420 (ショールダー), 3400, 3290, 1787, 1740 (ショールダー), 1730, 1700 (ショールダー), 1605 (弱い), 1541, 1525, 1498, (ヌジョール); UV: 257 (15300; EtOH)。

例94

7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジバロイルオキシメチルエステル塩酸塩

7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例2を参照)1.78g及びヨードメチルピペレート1.027mlを例70a)と同様にして、ジメチルホルムアミド

(461)

後処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +6.7^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.78%); IR: 3320 (ショールダー), 3270, 1785, 1740 (ショールダー), 1725, 1680 (ショールダー), 1626, 1550 (ヌジョール); UV: 257 (12400; EtOH)。

d) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例13e)により得られる(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸4.6gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン40ml中で3-アセトキシメチル-7β-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.29gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリ

(460)

17.8ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点140℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +7.0^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO中0.88%); IR: 3660~2300 (広い), 1780, 1750, 1695, 1630, 1540 (ヌジョール); UV: 256 (11000; CH<sub>3</sub>OH)。

例95

3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸の2ナトリウム塩

水4.2ml中の3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例1を参照)1.26g及び1-スルホメチル-5-メルカプト-1H-テトラゾール1.33mlから出発して例18と同様

(462)

にして、標題の化合物の水和物が得られる。融点  $180^{\circ}\text{C}$  以上(分解);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中  $0.77\%$ ); IR:  $3660 \sim 2500$  (広い),  $1760, 1682, 1605, 1550$  (ショールダー),  $1522$  (ヌジール); UV:  $260$  ( $12000$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。

## 例 9 6

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7 $\beta$ -(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

3-アセトキシメチル-7 $\beta$ -(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例 7 3 a 参照)  $3.3\text{g}$ 、イソニコチンアミド  $1.0\text{g}$ 、次化ナトリウム  $9.1\text{g}$  及びトリクロロ酢酸  $1.0\text{g}$  を例 1 8 と同様にして、水  $5.1\text{ml}$  中で反応させ、後処理し、

(463)

し、再沈澱させる。標題の化合物が得られる。融点  $170^{\circ}\text{C}$  以上(分解);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.4^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中  $0.98\%$ ); IR:  $3660 \sim 2500$  (広い),  $1761, 1697, 1605, 1521$  (ヌジール); UV:  $258$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 9 7 c) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル  $2.07\text{g}$  を例 1 a) と同様にして、塩化メチレン  $4.3\text{ml}$  及びアニソール  $1.52\text{ml}$  中でトリフルオロ酢酸  $17.25\text{ml}$  と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物が得られる。

(465)

クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物が得られる。融点  $175^{\circ}\text{C}$  以上(分解); IR:  $2700 \sim 2500$  (広い),  $1778, 1720$  (ショールダー),  $1688, 1610, 1570, 1520$  (ヌジール); UV:  $280$  ( $13000$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )。

## 例 9 7

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 9 7 c) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル  $1.8\text{g}$  を例 1 a) と同様にして、塩化メチレン  $3.75\text{ml}$  及びアニソール  $1.32\text{ml}$  中でトリフルオロ酢酸  $15\text{ml}$  と反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理

(464)

融点  $170^{\circ}\text{C}$  以上(分解);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.8^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中  $1.06\%$ ); IR:  $3660 \sim 2500$  (広い),  $1760, 1700, 1605, 1520$  (ヌジール); UV:  $253$  ( $13800$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ )。

c) 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び  
3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 9 7 d) により得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノ酢酸  $3\text{g}$  を例 6 b) と同様にしてサトラヒドロフラン  $40\text{ml}$  中で 3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -アミノ-3-セフ

(466)

エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3 g と反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.73 g ; 毎回テトラヒドロフラン 4 ml 中のジシクロヘキシルカルボジイミド 0.67 g と 3 回)、後処理する。生成する粗製生成物をシリカゲル 450 g 上でクロマトグラフィー処理する〔傾斜カラム；溶離剤：トルエン／酢酸エチル 3：2，1：1 及び 1：2 混合物〕。こうして 2R-配置を有する標題の化合物が最初に溶離される(立体配置の決定については例 7 d 参照)。 $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.79%)；IR：3530, 3420, 3300, 1778, 1715, 1698 (ショールダー)、1582, 1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；UV：260 (EtOH)。

続いて抽出するフラクションは前記の(2R)-化合物と(2S)-異性体との混合物から成る。

最後に、均一な、標題の(2S)-化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub> 中 0.89%)；IR：3530, 3420, 3300,

(467)

無水塩化メチレン 40 ml に溶かした 7 g - [(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 8.07 g (10 ミリモル) をアニソール 8 ml 及びトリフルオロ酢酸 40 ml と例 2 1 a) と同様にして反応させて、例 2 1 と同一の標題の化合物が得られる。融点 175℃ 以上(分解)；UV：253 (10500；水)； $[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.880%)

b) 7 g - [(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 200 ml 中の例 9 8 a) により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-

(469)

1775, 1715, 1698 (ショールダー)、1582, 1530 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；UV：260 (16000；EtOH)。

出発原料は、下記のようにして製造する。

d) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノ酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-アミノ酢酸 3 g を例 6 a) と同様にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml 中でエタンスルホニルクロリド 1.82 ml (N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 1.05 ml；ピリジン 1.043 ml) と反応させ、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく更に処理する。

例 9 8

a) 7 g - [(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(468)

酢酸 9.17 g (20 ミリモル) 及び 7 g - アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.3 g (20 ミリモル) の溶液を 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.7 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 4.54 g の存在で室温で 16 時間攪拌する。生じたジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液を濃縮する。酢酸エチル 600 ml に溶解した残渣を 0.5 N 塩酸及び塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した後、回転蒸発器で溶剤を除去し、得られた粗製生成物を溶離剤として塩化メチレン／酢酸エチル(1：1)を用いてシリカゲル(30 倍量)上で精製して、標題の化合物を無定形粉末として得る。TLC(シリカゲル、同定 UV 366)：R<sub>f</sub>：約 0.25 (塩化メチレン／酢酸エチル 1：1)。

e) (2R, S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

無水テトラヒドロフラン 480 ml 中の例 1 3 d) により得られる(2R, S)-2-(2-アミノ

(470)

エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸2.82g (60ミリモル)の懸濁液にN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド60mlを水分を排除しながら室温で攪拌下に加える。反応混合物を65℃で1時間攪拌し、0℃に冷却し、無水ピリジン7.1ml及びメタンスルホニルクロリド7mlを加える。2時間反応させた後、再びピリジン2.4ml及びメタンスルホニルクロリド2.3mlを既に室温になった反応混合物に加える。更に1.6時間反応させた後、溶剤を回転蒸発器で除去し、残渣を酢酸エステルに溶かし、冷1N塩酸及び飽和塩化ナトリウム溶液でそれぞれ3回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した有機相から回転蒸発器で溶剤を除去すると、標題の化合物がベージュ色の無定形粉末として得られ、これを更に精製することなく、次の合成工程に使用することができる。

Rf: 0.48 (シリカゲル、UV 366)。

例99

a) 7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル塩酸塩

(471)

中0.810%)；UV: 2.55 (10300；CH<sub>3</sub>OH)。

例100

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン35mlに溶かし例100b)により製造される3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.03g (8ミリモル)をアニソール7mlの存在でトリフルオロ酢酸35mlと例21a)と同様にして反応させて、標題の化合物が1.5水合物の形で得られる。融点115℃以上(分解)；Rf: 0.28 (シリカゲル、UV 366)；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.8° ± 1° (水中0.826%) UV: 2.55

(473)

アゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル塩酸塩

7β-[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル600mgをジメチルホルムアミド6ml中で0℃で30分攪拌する。pH8の磷酸緩衝液10mlを加え、混合物を再び0℃で5分攪拌する。次に、混合物を酢酸エチル25mlに取り、飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。次に、濾過を行い、塩化メチレン中の0.7N HCl 1.6mlを加える。生じる無定形沈澱をデカントし、ヘキサンで3回洗浄し、真空中で室温で乾燥する。物質をエーテルで熟成させ、エーテルから濾別し、再び乾燥する。なお、ジメチルホルムアミド0.5gを含む標題の化合物が得られる。融点100℃以上(分解)；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +6.0° ± 1° (DMSO

(472)

(11900；水)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン200mlに溶解した例98c)により得られる(2R,S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸9.17g (20ミリモル)から出発して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.7g及びジシクロヘキシルカルボジイミド4.54gの存在で3-アセトキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル8.77g (20ミリモル)を用いて例98b)と同様にして、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf: 0.58 (シリカゲル、同定UV 366；酢酸エチル)。

以下余白

(474)

## 例 101

3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩 1.9g (3ミリモル) 及びヨードメチルピパレート 0.78ml を例 99 と同様にしてジメチルホルムアミド 19ml 中で反応させ、後処理し、0.5 当量のジメチルホルムアミドを含む標題の化合物を得る。融点 95℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +2.4^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO 中 1.07%) ; UV : 260 (メタノール中 12100)

## 例 102

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-

(475)

-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 200ml に溶解した例 98c) により得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 9.17g (20ミリモル) から出発して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.7g 及びジクロヘキシルカルボジイミド 4.54g の存在で 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 19.1g (20ミリモル) を用いて例 98b) と同様にして、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf : 0.50 (シリカゲル、UV 366 ; 酢酸エチル)。

## 例 103

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

(477)

-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 37ml に溶かした例 102b) により製造された 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.15g (7.5ミリモル) から出発し、アニソール 7.2ml の存在でトリフルオロ酢酸 37ml を用いて例 21a) と同様にして、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 123℃ 以上 (分解); Rf : 0.25 (シリカゲル、UV 366) ;  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.802%) UV : 260 (13450 ; 水)。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-

(476)

[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 6ml に溶かした例 103d) により製造された 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.05g (1.2ミリモル) から出発し、アニソール 1ml の存在でトリフルオロ酢酸 6ml を用いて例 21a) と同様にして、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 108℃ 以上 (分解); Rf 96 : 0.25 (シリカゲル、UV 366) ;  $[\alpha]_D^{20} = +4.4^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.802%) UV : 255 (12600 ; 水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミ

(478)

ノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-

3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

塩化メチレン 14 ml に溶かした例 103d) により製造された 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.51 g (2.85 ミリモル) から出発し、アニソール 2.5 ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.4 ml を用いて例 21a) と同様にして、標題の化合物が 1.5 水和物の形で得られる。融点 105℃ 以上(分解); Rf 96:0.22 (シリカゲル、UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.884 %); UV: 255 (2000; 水)。

e) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-

3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

(479)

-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)

-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム

-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2S)-

-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)

-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム

-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 200 ml に溶解した例 98c) により得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 9.17 g (20 ミリモル) から出発して、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.7 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 4.53 g の存在で 3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 8.8 g (20 ミリモル) を用いて例 98b) と同様にして、標題の化合物を 2R, S-

(481)

塩化メチレン 2.25 ml に溶かした例 103d) に

より製造された 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.96 g (4.5 ミリモル) から出発し、アニソール 4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 2.25 ml を用いて例 21a) と同様にして、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 122℃ 以上(分解); Rf 96:0.22 (シリカゲル、UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = +5.9^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.884 %); UV: 255 (13400; 水)。

d) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-

-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル、

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R)

(480)

ジアステレオアイソマー混合物として得る。粗製生成物をシリカゲル (1000 g) 上で溶離剤として塩化メチレンと酢酸エチルとの 1:1 混合物及び酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理し、これにより 2R-配置を有する標題の化合物 (Rf: 0.48 シリカゲル、酢酸エチル)、2R, S-配置及び 2S-配置を有する標題の化合物 (Rf: 0.43、シリカゲル、酢酸エチル) が無定形粉末として得られる (立体配置の決定については例 7 d 参照)。

例 104

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[ (2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-ニタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 67 を補充するものとして、例 29a) と同様にして 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール

(482)

-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼン  
スルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸ジフェニルメチルエステル0.85g(0.86ミ  
リモル)を塩化メチレン5ml中でアニソール0.85  
mlの存在でトリフルオロ酢酸5mlと反応させると  
により標題の化合物が帯黄色粉末の形で得られ  
る。融点155℃以上(分解);Rf:0.45(シリ  
カゲルOpti-UPC12、水/アセトニトリル4:  
1); $[\alpha]_D^{20} = +5.0 \pm 1.0$ (水中0.673%);  
UV:258(23200;水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-  
イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホ  
ニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセ  
トアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナ  
トリウム塩

例67を補充するものとして、例29a)と同様  
にして3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール

(483)

-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミ  
ド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニル  
メチルエステル

無水テトラヒドロフラン80ml中で(2R,8)  
-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)  
-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸4.52  
g(8.0ミリモル)を、例29b)と同様にして、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.08g及び  
ジクロヘキシルカルボジイミド1.81gの存在  
で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ  
-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ルエステル3.51g(8.0ミリモル)で処理する  
ことにより、粗製生成物を2R,8-ジアステレ  
オアイソマー混合物として得る。粗製生成物をシ  
リカゲル(300g)上で溶離剤として塩化メチ  
レンと酢酸エチルとの7:3混合物を用いてクロ  
マトグラフィー処理し、初めのフラクションから  
2R-配置を有する標題の化合物が溶離され

(485)

-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼン  
スルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸ジフェニルメチルエステル0.8g(0.81ミ  
リモル)を塩化メチレン4ml中でアニソール0.8ml  
の存在でトリフルオロ酢酸4mlと反応させること  
により標題の化合物が淡黄色粉末として2水和物  
の形で得られる。融点112℃以上(分解);  
Rf:約0.45(シリカゲルOpti-UPC12、水/ア  
セトニトリル4:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.6 \pm 1.0$   
(水中0.515%);UV:256(21900;  
水)。

c) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール  
-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼン  
スルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン  
酸ジフェニルメチルエステル及び

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-  
2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)

(484)

(Rf:0.38)、次のフラクションから2S-配  
置を有する標題の化合物(Rf:0.33、シリカゲ  
ル、塩化メチレン/酢酸エチル1:1)が溶離さ  
れる。

以下余白

(486)



例 105

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 105 a) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.06g (3.2ミリモル) を例 29 a) と同様にして塩化メチレン 15ml 中でアニソール 15ml の存在でトリフルオロ酢酸 3ml と反応させることにより、標題の化合物が帯黄色粉末として 2 水和物の形で得られる。融点 150℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.037g); UV: 258 (28500; 水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-

(487)

ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

酢酸エチル 70ml 中の例 104 a) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.5g (3.55ミリモル) の溶液を 10% パラジウム付活性炭 1.7g の存在で常圧で室温で水素添加する。濾過及び酢酸エチルでの洗浄を行い、濾液を濃縮し、標題の化合物を黄色粉末として得る。Rf: 0.44 (シリカゲル、UV 266; 酢酸エチル)。

d) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニル

(489)

-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例 105 d) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6g (2.7ミリモル) を例 29 a) と同様にして塩化メチレン 13ml 中でアニソール 2.6ml の存在でトリフルオロ酢酸 13ml と反応させることにより標題の化合物が淡黄色粉末として 2 水和物の形で得られる。融点 150℃ 以上 (分解);  $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.03g); UV: 258 (28900; 水)。

e) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルア

(488)

メチルエステル

酢酸エチル 600ml 中の例 104 a) により得られる 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.96g (3ミリモル) の溶液を 10% パラジウム付活性炭 1.5g の存在で常圧で室温で水素添加する。3 当量の水素ガスが吸収された後、触媒を濾去し、酢酸エチルで洗浄する。濾液を濃縮して標題の化合物を得る。Rf: 0.46 (シリカゲル、UV 366; 酢酸エチル)。

例 106

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩  
3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-

(490)

2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルアミ  
ノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミ  
ド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメ  
チルエステル 3.75 g (2.9ミリモル)を例29 a)  
と同様にして塩化メチレン 19 ml 中でアニソール  
3.8 ml の存在でトリフルオロ酢酸 19 ml と反応さ  
せることにより、標題の化合物が帯黄色粉末とし  
て1.5水和物の形で得られる。融点 152℃以上  
(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.869%)  
; UV: 258 (28500; 水)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-  
2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)  
2-(2-(4-アミノベンゼンスルホニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミ  
ド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニル  
メチルエステル

例39 b) により得られる 3-アセトキシメチ  
ル 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミ  
ノチアゾール-4-イル)-2-(2-(4-ニ

(491)

BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトア  
ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニ  
ルメチルエステル 5.6 g (5.15ミリモル)を例  
29 a) と同様にして塩化メチレン 28 ml 中でア  
ニソール 5.6 ml の存在でトリフルオロ酢酸 20 ml  
と反応させることにより標題の化合物が帯黄色粉  
末の形で得られる。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5  
-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2  
-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル  
アミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2  
-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセト  
アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルメチルエステル

例40 c) により得られる (2R, S)-2-  
(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-  
BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 6.1  
g (10ミリモル)を例29 b) と同様にして無  
水テトラヒドロフラン 120 ml 中で、1-ヒドロ

(493)

トロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホ  
ニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-  
4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.5 g  
(7.6ミリモル)の溶液を10%パラジウム付活  
性炭 3.5 g の存在で常圧で室温で水素添加する。  
3当量の水素ガスが吸収された後、触媒を濾去し、  
酢酸エチルで洗浄する。溶剤を回転蒸発器で除去  
して標題の化合物を得る。Rf: 0.58 (シリカゲ  
ル、UV 366; 酢酸エチル)。

例107

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5  
-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2  
-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル  
アミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2  
-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]  
-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-  
イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-  
(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルア  
ミノ)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-

(492)

キシベンゾトリアゾール 1.35 g 及びジシクロヘ  
キシルカルボジイミド 2.26 g の存在で 3-(1-  
メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメ  
チル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カル  
ボン酸ジフェニルメチルエステル 4.94 g と反応  
させる(反応時間: 室温で 16 時間)ことにより  
標題の化合物を淡黄色無定形粉末として得る。Rf  
: 0.70 (シリカゲル、UV 366; 酢酸エチル)。

例108

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R,  
S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼン  
スルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセ  
トアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナト  
リウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R,  
S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼン  
スルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-  
2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-  
アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン

(494)

酸ジフェニルメチルエステル 7.0 g (6.78 ミリモル) を例 29 a) と同様にして塩化メチレン 35 ml 中でアニソール 7.0 ml の存在でトリフルオロ酢酸 35 ml と反応させることにより標題の化合物が帯黄色粉末の形で得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.977%) ; Rf : 約 0.10 (シリカゲル Opti-UPC12、水) ; UV : 250 (23000 ; 水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例 40 c) により得られる (2R, S)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 9.17 g (15 ミリモル) を例 29 b) と同様にして無水テトラヒドロフラン 200 ml 中で、1-ヒドロ

(495)

せることにより標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 150℃ 以上 (分解) ;  $[\alpha]_D^{20} = +2.4^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.362%) ; UV : 246 (19800 ; 水) ; Rf : 約 0.330 (シリカゲル Opti-UPC12、水/アセトニトリル 4 : 1)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-酢酸 1.006 g (20 ミリモル) を例 29 b) と同様にして無水テトラヒドロフラン 200 ml 中で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.7 g 及び N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.54 g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.33 g (20 ミリモル) と反応させる (反応時間 : 室温で 16 時間) ことにより標題の

(497)

キシベンゾトリアゾール 2.03 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 3.4 g の存在でカルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 6.6 g と反応させる (反応時間 : 室温で 16 時間) ことにより標題の化合物を淡黄色無定形粉末として得る。TLC (シリカゲル、同定 UV 266) : Rf : 0.25 (塩化メチレン/酢酸エチル 1 : 1)。

例 109

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 5.02 g (5.9 ミリモル) を例 29 a) と同様にして、塩化メチレン 25 ml 中でアニソール 5 ml の存在でトリフルオロ酢酸 25 ml と反応さ

(496)

化合物を得る。Rf : 0.25 (塩化メチレン 1 : 1)。出発原料の製造 :

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルアミノ)-酢酸

無水テトラヒドロフラン 500 ml 中の (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-酢酸 4.095 g (0.15 モル) の懸濁液に窒素雰囲気下に水分を排除しながら N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 10.9 ml を攪拌しながら加える。60℃ で 1 時間反応させた後、反応混合物を 0℃ に冷却し、ピリジン 13 ml 及び 2,4-ジニトロベンゼンスルホンイルクロリド 4.8 g (0.18 モル) を加え、次いで全体を室温で 16 時間攪拌する。溶剤を除去した後、残渣を酢酸エチル 1500 ml に取り、1.0 N 塩酸で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を回転蒸発器で除去する。残渣をエーテルでスラリーにし、濾過し、標題の化合物を無定形粉末として得る。

(498)

Rf: 0.35 (シリカゲル、UV 366; クロロホルム/メタノール/酢酸 75:22:13)。

## 例 110

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン

## 酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.78g (3ミリモル) を例 29a) と同様にして塩化メチレン 14ml 中でアニソール 2.8ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.4ml と反応させることにより、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 131℃ 以上 (分解); Rf 96; 0.38 (シリカゲル、UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.497%); UV: 250 (22300; 水)。

(499)

ニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 80ml 中で例 109a) より得られる (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-酢酸 1.006g (20ミリモル) を、例 29b) と同様にして、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.7g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 4.54g の存在で 3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 8.79g (20ミリモル) で処理する (反応時間:

(501)

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.51g (2.8ミリモル) を例 29a) と同様にして、塩化メチレン 17.5ml 中でアニソール 3.5ml の存在でトリフルオロ酢酸 1.75ml と反応させることにより、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 130℃ 以上 (分解); Rf 96; 約 0.30 (シリカゲル、UV 266);  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.556%); UV: 250 (21800; 水)。

c) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホ

(500)

ニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルとして得る。粗製生成物をシリカゲル (1000g) 上で溶離剤としてトルエンと酢酸エチルとの 4:1 混合物を用いてクロマトグラフィー処理し、初めのフラクションから 2R-配置を有する標題の化合物が溶離され (Rf: 0.63)、次のフラクションから 2S-配置を有する標題の化合物 (Rf: 0.15、シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル 1:1) が溶離される。

## 例 111

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 10ml に溶かした 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]

(502)

- 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.85 g (2.2ミリモル) から出発し、例 21 a) と同様にしてアニソール 1.85 ml の存在でトリフルオロ酢酸 10 ml を用いて、標題の化合物が 1.5 水和物の形で得られる。融点 170℃ 以上 (分解); Rf 96: 0.38 (シリカゲル, UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = +98^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.890 %); UV: 250 (10600; 水)。

b) 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水ナトラヒドロフラン 60 ml に溶かした、(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.47 g (5ミリモル) から出発し、例 98 b) と同様にして 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド

(503)

ル、UV 366)。

例 112

a) 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 13 ml に溶かした 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6 g (2.68ミリモル) から出発し、例 21 a) と同様にしてアニソール 2.6 ml の存在でトリフルオロ酢酸 13 ml を用いて、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 150℃ 以上 (分解); Rf 96: 0.38 (シリカゲル, UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \pm 1^\circ$

(505)

1.13 g の存在で 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.83 g (5ミリモル) を用いて、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf: 0.73 (シリカゲル, UV 366; 酢酸エチル)。

o) (2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸

例 98 o) と同様にして、(2R, S) - 2 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 酢酸 1.41 g (30ミリモル) をナトラヒドロフラン 150 ml 中で N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド 30 ml でエステル化し、ピリジン 3.1 ml の存在でジフルオロメタンスルホニルクロリド 5.87 g と反応させた後、標題の化合物が得られ、これを更にシリカゲル (300 g) 上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチルを用いて精製することができる。Rf 96: 0.71 (シリカゲル

(504)

(水中 0.984 %); UV 258 (14400; 水)。

b) 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水ナトラヒドロフラン 60 ml に溶かした、(2R, S) - 2 - (2 - BOC - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - 酢酸 2.47 g (5ミリモル) から出発し、例 98 b) と同様にして 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 1.13 g の存在で 3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.47 g (5ミリモル) を用いて、標題の化合物を無定形粉末として得る。Rf: 0.65

(506)

(シリカゲル、UV 366；酢酸エチル)。

## 例 113

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 7.5 ml に溶かした 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.5 g (1.64 ミリモル) から出発し、例 21 a) と同様にしてアニソール 1.5 ml の存在でトリフルオロ酢酸 7.5 ml を用いて、標題の化合物が 1.8 水和物の形で得られる。融点 145℃ 以上 (分解)；Rf 96: 0.34 (シリカゲル、UV 366)； $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.921%)；UV: 256 (13000；水)。

(507)

アゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 17.5 ml に溶かした、7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.5 g (4.76 ミリモル) から出発し、例 21 a) と同様にしてアニソール 3.5 ml の存在でトリフルオロ酢酸 17.5 ml を用いて、標題の化合物が 2.5 水和物の形で得られる。融点 161℃ 以上 (分解)；Rf 96: 0.30 (シリカゲル、UV 366)； $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.746%)；UV: 252 (10500；水)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶かした、(2R,

(509)

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶かした、(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ジフルオロメタンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸 1.7 g (3.44 ミリモル) から出発し、例 98 b) と同様にして 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.47 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 0.78 g の存在で 3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.51 g (3.44 ミリモル) を用いて、標題の化合物を無定形粉末の形で得る。Rf: 0.51 (シリカゲル、UV 366；酢酸エチル)。

## 例 114

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチ

(508)

S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノ酢酸 1.94 g (5 ミリモル) から出発し、例 98 b) と同様にして 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.68 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 1.13 g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.89 g を用いて、標題の化合物を無定形粉末の形で得る。Rf: 0.58 (シリカゲル、UV 366；酢酸エチル)。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノ酢酸

例 98 c) と同様にして、(2R, S)-2-アミノ-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 1.365 g (50 ミリモル) をテトラヒドロフラン 200 ml 中で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 40 ml でエステル化し、ピリジン 4.8 ml の存在でジフルオロメタンスルホニルクロリド 9.03 g と反応させた後、標題の化

(510)

合物が得られ、これを更にシリカゲル(420g)上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチルを用いて精製することができる。Rf: 0.61 (シリカゲル、UV366)。

例115

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン32.5mlに溶かした、3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル6.47g(8.0ミリモル)から出発し、例21a)と同様にしてアニソール6.5mlの存在でトリフルオロ酢酸32.5mlを用いて、標題の化合物が2水和物の形で得られる。融点142℃以上(分解); Rf 96: 0.28 (シリカ

(511)

例116

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリド-3-イルスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン20mlに溶かした7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリド-3-イルスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.0g(4.5ミリモル)から出発し、例21a)と同様にしてアニソール3.3mlの存在でトリフルオロ酢酸20mlを用いて、標題の化合物が2.5水和物の形で得られる。融点164℃以上(分解); Rf 96: 0.30 (シリカゲル、UV366);  $[\alpha]_D^{20} = +8.0^\circ \pm 1^\circ$  (水中0.779%); UV: 254 (12300; 水)。

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリド-

(512)

ゲル、UV366);  $[\alpha]_D^{20} = +5.7^\circ \pm 1^\circ$  (水中1.152%); UV: 257 (13000; 水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン95mlに溶かした、例114c)により得られた(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ジフルオロメタンスルホニルアミノ酢酸4.65g(12ミリモル)から出発し、例98b)と同様にして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.62g及びジシクロヘキシルカルボジイミド2.72gの存在で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.89gを用いて、標題の化合物を無定形粉末の形で得る。Rf: 0.58 (シリカゲル、UV366; 酢酸エチル)。

以下余白

(512)

3-イルスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン90mlに溶かした、(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリド-3-イルスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ酢酸2.7g(9ミリモル)から出発し、例98b)と同様にして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.22g及びジシクロヘキシルカルボジイミド2.10gの存在で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.5gを用いて、標題の化合物を無定形粉末の形で得る(反応時間5時間)。Rf: 0.45 (シリカゲル、UV366; 塩化メチレン/酢酸エチル1:1)。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリド-3-イルスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸

例98c)と同様にして、(2R, S)-2-

(514)

アミノ-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 7.61g (20ミリモル) をテトラヒドロフラン 60ml 中で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 16ml でエステル化し、N-メチルモルホリン 4.9ml の存在で 3-ピリジンスルホニルクロリド塩酸塩 5.14g と反応させた後、標題の化合物が得られる。Rf 96:0.40 (シリカゲル、UV 366)。

例 117

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリド-3-イルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

アニソール 3.3ml 及びトリフルオロ酢酸 20ml の存在で塩化メチレン 20ml に溶かした 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリド-3-イルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.43g (4.5ミリモル) から出発し、例 21a) と同様

(515)

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリド-3-イルスルホニルアミノ酢酸

例 98c) と同様にして、(2R, S)-2-アミノ-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 2.73g (10ミリモル) をテトラヒドロフラン 30ml 中で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 30ml でエステル化し、N-メチルモルホリン 1.6ml の存在で 3-ピリジンスルホニルクロリド塩酸塩 2.57g と反応させた後、標題の化合物が得られる。Rf 96:0.49 (シリカゲル、UV 366)。

例 118

a) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 7.5ml に溶かした、3-アセトキ

(517)

シして標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 179℃ 以上 (分解); Rf 96:0.35 (シリカゲル、UV 366);  $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.929g); UV: 254 (11800; 水)

b) 7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリド-3-イルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 70ml に溶かした、(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリド-3-イルスルホニルアミノ酢酸 2.9g (7ミリモル) から出発し、例 98b) と同様にして 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.95g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 1.6g の存在で 7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.6g を用いて、標題の化合物を無定形粉末の形で得る。Rf: 0.38 (シリカゲル、UV 366; 塩化メチレン/酢酸エチル 1:1)。

(516)

シメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.04g (1ミリモル) から出発し、例 29a) と同様にしてアニソール 1ml の存在でトリフルオロ酢酸 5ml を用いて、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 150℃ 以上 (分解); Rf: 0.25 (シリカゲル Opti UPC 121、UV 366、水/アセトニトリル 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +57^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.183g); UV: 254 (18500; 水)。

b) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 8ml に溶かした、3-アセトキシ

(518)



メチル-7β-[(2R)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.60g (1.54ミリモル) から出発し、例29a)と同様にしてアニソール 1.6mlの存在でトリフルオロ酢酸 8mlを用いて、標題の化合物が2水和物の形で得られる。融点 151℃以上(分解); Rf: 0.25 (シリカゲル Opti UPC 121, UV 366, 水/アセトニトリル 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.183%); UV: 254 (17700; 水)。

c) 3-アセトキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

塩化メチレン 9.5mlに溶かした 3-アセトキシ

(519)

(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び  
3-アセトキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 60mlに溶かした、例29c)により得られた (2R, S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 3.5g (5.7ミリモル) から出発し、例29b)と同様にして 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.77g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 1.29g の存在で 3-アセトキシメチル-7β-アミノ-

(521)

メチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.90g (1.83ミリモル) から出発し、例29a)と同様にしてアニソール 1.9mlの存在でトリフルオロ酢酸 9.5mlを用いて、標題の化合物が2水和物の形で得られる。融点 150℃以上(分解); Rf: 0.25 (シリカゲル Opti UPC 121, UV 366, 水/アセトニトリル 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.473%); UV: 254 (18800; 水)。

d) 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル、

3-アセトキシメチル-7β-[(2R)-2-

(520)

3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.5g (5.7ミリモル)を用いて(反応時間、室温で16時間)、標題の化合物を2R, S-ジアステレオアイソマー混合物の形で得る。粗製生成物をシリカゲル(280g)上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチル 1:1を用いてクロマトグラフィーする。最初のフラクションから2R-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.58 酢酸エチル)が溶離され、次のフラクションでは2R, S-配置を有する標題の化合物が溶離され、最後のフラクションでは2S-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.48, シリカゲル、酢酸エチル)が得られる。

例119

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(522)

塩化メチレン 20 ml に溶かした、3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.17 g (4ミリモル) から出発し、例 29 a) と同様にしてアニソール 4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 20 ml を用いて、標題の化合物が 2 水和物の形で得られる。融点 155℃以上(分解); Rf: 0.20 (シリカゲル Opti UPC 121、UV 366、水/アセトニトリル 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ \pm 1^\circ$  (水中 1.341%); UV: 256 (18500; 水)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩

(523)

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン 120 ml に溶かした、例 29 c) により得られた (2R, S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸 7.44 g (12ミリモル) から出発し、例 29 b) と同様にして 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.62 g 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 2.72 g の存在で 3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 5.27 g (12ミリモル) を用いて(反応時間、室温で 1.6 時間)、標題の化合物を 2R, S-ジアステレオアイソマー混合物の形で得る。粗製生成物をシリカゲル(700

(525)

塩化メチレン 20 ml に溶かした 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.17 g (4ミリモル) から出発し、例 29 a) と同様にしてアニソール 4 ml の存在でトリフルオロ酢酸 20 ml を用いて、標題の化合物が 2.5 水和物の形で得られる。融点 160℃以上(分解); Rf: 0.18 (シリカゲル Opti UPC 121、UV 366、水/アセトニトリル 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = +5.7^\circ \pm 1^\circ$  (水中 0.884%); UV: 257 (18500; 水)。

c) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イルアセトアミド)-エタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び

(524)

g) 上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチル 1:1 を用いてクロマトグラフィー処理し、これにより 2R-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.33、シリカゲル、酢酸エチル)及び 2S-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.25、シリカゲル、酢酸エチル)が無定形粉末として得られる。

例 1.20

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

無水塩化メチレン 16 ml に溶かした、3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 3.6 g (4ミリモル) から出発し、例 29 a) と同様にしてアニソール 3.2 ml の存在でトリフルオロ酢酸 16 ml を用いて、標題の化合物が 1.5 水和物の形で得られる。融点

(526)

140℃以上(分解); Rf: 0.75 (シリカゲル Opti UPC 121, UV366, 水/アセトニール4:1); UV: 254 (13800; 0.1N HCl)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸

無水塩化メチレン22mlに溶かした3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.96g(5.5ミリモル)から出発し、例13a)と同様にしてアニソール4.4mlの存在でトリフルオロ酢酸22mlを用いて、標題の化合物が1.5水和物の形で得られる。融点142℃以上(分解); Rf: 0.75 (シリカゲル Opti UPC 121, UV366, 水/アセトニール4:1); UV: 254 (13600; 水)。

(527)

S-ジアステレオアイソマー混合物の形で得る。粗製生成物をシリカゲル(1000g)上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸エチル7:3及び1:1を用いてクロマトグラフィー処理し、これにより2R-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.65)及び2S-配置を有する標題の化合物(Rf: 0.55, シリカゲル, 酢酸エチル)が無定形粉末として得られる。

以下余白

(529)

e) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル及び  
3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

無水テトラヒドロフラン200ml中で(2R, S)-2-(2-BOC-アミノエタンスルホニルアミノ)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-酢酸9.6g(20ミリモル)を例13b)と同様にして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.7g及びジシクロヘキシルカルボジイミド4.54gの存在で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル8.79g(20ミリモル)で処理することにより、粗製生成物を2R,

(528)

例121

a) 7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フェニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩  
7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フェニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.9gを例76a)と同様にしてアニソール1.0ml及び塩化メチレン4ml中でトリフルオロ酢酸4.0mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点176℃から分解; IR: 3320(広い), 3200, 1775(ショールダー), 1760, 1745(ショールダー), 1680, 1645, 1600, 1375, 1365, 1325(ショールダー), 1145(ヌジョール); Rf: 0.74 (シリカゲル, UV366, n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水4:2:1)

(530)

24 : 4 : 30)。

b)  $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (2 - \text{フェニルアミノエタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$

例42c)～e)と同様にして製造した $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (2 - \text{フェニル} - 2 - \text{トリクロロエトキシカルボニルアミノ}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$  6.0 gをアセトニトリルと氷酢酸との1 : 1混合物60 ml中で亜鉛末20.0 g ( $2 \times 10.0$  g)で処理し、例13d)と同様にして後処理し、標題の化合物を粉末状物として得る。Rf : 約0.43 (シリカゲル、UV 336、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1 : 1 : 1 + 1 % エタノール)。

例122

(531)

/水42 : 24 : 4 : 30)。

b)  $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (3 - (2 - \text{フロイル}) - \text{ウレイド}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$

酢酸エチル100 ml中の $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (2 - \text{アミノエタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$  3.50 gの溶液を調製し、+3℃に冷却し、この溶液に攪拌及び冷却しながら酢酸エチル50 ml中の2-フロイルイソシアネート0.85 gの溶液を1時間かけて滴加し、反応混合物を氷浴中で5時間攪拌する。その後、酢酸エチル溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で50℃で濃縮し、粗製生成物を60倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤 : 25 ~ 40 % の酢酸メチルを含む塩化メチレン。標題

(533)

a)  $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (3 - (2 - \text{フロイル}) - \text{ウレイド}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸のナトリウム塩}$

$7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (3 - (2 - \text{フロイル}) - \text{ウレイド}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$  1.9 gを例76a)と同様にしてアニソール0.40 ml及び塩化メチレン5 ml中でトリフルオロ酢酸塩50 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点196から(分解)。IR : 3310 (広い)、3200、1765 (広い)、1690 (広い)、1600 (広い)、1375、1365、1340 (ショールダー)、1175、1150 (ヌジョール) ; Rf : 約0.38 (シリカゲル、UV 365、n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸

(532)

の化合物が粉末状物として得られる。Rf : 約0.27 (シリカゲル、UV 336、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1 : 1 : 1 + 5 % エタノール)。

例123

a)  $7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (2 - (3 - \text{エトキシカルボニルウレイド}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸のナトリウム塩}$

$7\beta - [(2R, S) - 2 - (2 - BOC - \text{アミノチアゾール} - 4 - \text{イル}) - 2 - (2 - (3 - \text{エトキシカルボニルウレイド}) - \text{エタンスルホンイルアミノ}) - \text{アセトアミド}] - 3 - \text{セフェム} - 4 - \text{カルボン酸ジフェニルメチルエステル}$  1.29 gを例76a)と同様にして塩化メチレン5 ml及びアニソール0.40 ml中でトリフルオロ酢酸50 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点232℃から分解。IR :

(534)

3320(広い)、3200、1775(ショールダー<sup>U</sup>)、1760(広い)、1730、1690(広い)、1640、1605、1375、1365、1175(ショールダー)、1145(ヌジュール)；Rf：約0.42(シリカゲル、UV366、 $\alpha$ -ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-エトキシカルボニルウレイド)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

$7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.40gを例122b)と同様にして、酢酸エチル150ml(100ml及び50ml)中で、エトキシカルボニルイソシアネート2.5mlと反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上でクロマトグラ

(535)

トリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点232℃で分解。IR：3320(広い)、3200、1785、1760、1685、1640(ショールダー)、1600(広い)、1375、1365、1350(ショールダー)、1165(ショールダー)、1135(ヌジュール)；Rf：約0.37(シリカゲル、UV366、 $\alpha$ -ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ベンゼンスルホニルウレイド)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

$7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.50gを例122b)と同様にして、酢酸メチル120ml(100ml及び20ml)中で、ベン

(537)

フィー処理することにより精製する。溶離剤：15～25%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf：約0.16(シリカゲル、UV366、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1:1:1+3%エタノール)。

例124

a)  $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ベンゼンスルホニルウレイド)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

$7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ベンゼンスルホニルウレイド)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.5gを例76a)と同様にして塩化メチレン5ml及びアニソール0.40ml中でトリフルオロ酢酸50mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナ

(536)

ゼンスルホニルイソシアネート1.10gと反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤：20～30%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf：約0.14(シリカゲル、UV366、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1:1:1+3%エタノール)。

例125

a) 3-カルバモイルオキシメチル- $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル- $7\beta$ -[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル6gを例76a)

(538)

と同様にしてアニソール2.50 ml及び塩化メチレン1.0 ml中でトリフルオロ酢酸1.00 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点148℃から分解。IR:3320(広い)、3200、1785(ショールダー)、1760、1700(広い)、1605(広い)、1380、1365、1330、1145、1135 cm(ヌジュール); Rf:0.37(シリカゲル、UV366、n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホンイルアミノ)-酢酸4.30gを例42c)と同様にして、合計110 mlのテトラヒドロフラン中

(539)

-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩1.90g及びヨードメチルピバレート0.90gを例70a)と同様にしてN, N-ジメチルホルムアミド12 ml中で反応させ、後処理する。融点112℃から分解。Rf:約0.36(シリカゲルOpti-UPC12、UV366、アセトニトリル/水1:1)。

## 例127

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.1gを例76a)と同様にしてアニソール1.10 ml及び塩化メチレン7.5 ml中でトリフルオロ酢酸

(541)

でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.40g (2×1.20g)の存在で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル4.0gと反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を25倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤:25~45%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf:約0.33(シリカゲル、UV366、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/エタノール9:1)。

## 例126

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホンイルアミノ)-

(540)

46 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点148℃から分解。IR:3330(広い)、3190(広い)、1785(ショールダー)、1765、1695(広い)、1610(広い)、1375、1365、1325、1155、1135(ショールダー)(ヌジュール); Rf:0.24(シリカゲル、UV366、n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホンイルアミノ)-酢酸2.0g(製法については例79c参照)及び3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-

(542)

-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.0 gを例42.)と同様にして、テトラヒドロフラン90 ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.37 g及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.30 g (0.70及び0.60 g)の存在で反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を40倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤：塩化メチレン/酢酸メチル(7:3)。Rf: 約0.32 (シリカゲル、UV336、ダブルスポットジブステレオアイソマー混合物、トルエン/酢酸エチル1:1)。

## 例128

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-スルホアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸の2ナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-スルホアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ]

(543)

2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル5.0 gの溶液を+2℃に冷却し、N-メチルモルホリン2.7 mlを加え、撹拌及び冷却しながらクロロスルホン酸トリメチルシリルエステル3.6 mlを5分かけて滴加し、反応混合物を室温で4時間撹拌する。懸濁液を酢酸エチルで希釈し、塩化メチレンを回転蒸発器で50℃で除去し、20%クエン酸溶液及び水(2回)で順次洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、回転蒸発器で50℃で濃縮する。粗製生成物を30倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤：クロロホルム/メタノール/32%酢酸水溶液15:4:1。標題の化合物が泡状物の形で得られる。Rf: 約0.36 (シリカゲル、UV336、クロロホルム/メタノール/32%酢酸水溶液15:4:1)。

## 例129

(545)

-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.1 gを例76a)と同様にしてアニソール1.25 ml及び塩化メチレン6 ml中でトリフルオロ酢酸4.0 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって、標題の化合物が得られる。融点205℃から分解。IR: 3420 (広い)、3340 (ショールダー)、3200 (広い)、1780 (ショールダー)、1755、1680、1635 (ショールダー)、1600、1360、1325 (ショールダー)、1180、1145 (ヌジョール); Rf: 1.18 (シリカゲル、UV366、n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-スルホアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

塩化メチレン40 ml中の7β-[ (2R, S) -

(544)

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (ビニルスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (ビニルスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.9 gを例76a)と同様にしてアニソール0.70 ml及び塩化メチレン5 ml中でトリフルオロ酢酸6.0 mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点210℃から分解。IR: 3300 (広い)、3190 (広い)、1775 (ショールダー)、1755 (広い)、1680、1640 (ショールダー)、1600 (広い)、1375、1365、1150、1120 (ショールダー) (ヌジョール); Rf: 0.27 (シリカゲルOpti-UPC 12、UV366、水5%を含むアセトニトリル)。

以下余白

(546)

b) 7β-(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-酢酸1.50g及び7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸1.50gを例42c)と同様に、テトラヒドロフラン20mlとN, N'-ジメチルホルムアミド10mlとの混合物中でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.0g(2×0.50g)の存在で反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を20倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤：5%の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf：約0.72(シリカゲル、UV336、ダブルスポットツアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1:1:1+3%エタノール)。

以下余白

(547)

化メチレン/石油エーテル(1:1)の混合物と混合すると固化する。融点119~122℃。

Rf：約0.64(シリカゲル、UV366、n-ブタノール/氷酢酸/水67:10:23)。

d) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-酢酸エチルエステル

ジオキサン400ml及びN-メチルモルホリン45ml中の(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシンエチルエステル50gの溶液を+10℃に冷却し、激しく攪拌及び冷却しながら、ジオキサン100ml中の、マーセル(C.S. Marcel)等著、J. Am. Chem. Soc. 49、1833(1927)に記載されているようにして製造した2-プロモエタンスルホニルクロリド40gの溶液を30分かけて滴加する。反応混合物を室温で5時間攪拌する。次いで、大部分の溶剤を回転蒸発器で50℃で蒸発させ、順次20%クエン酸溶液、水、1N重炭酸ナトリウム溶液及び水(3回)で洗浄する。有機相を硫酸

(549)

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-酢酸エチルエステル40gをエタノール350mlに溶かし、穏やかに攪拌及び冷却しながら2N水酸化ナトリウム溶液350mlを20分かけて滴加し、反応混合物を室温で攪拌する。2時間反応させた後、澄明な暗褐色溶液に更に100mlの2N水酸化ナトリウム溶液を滴加する。室温で合計5.5時間反応させた後、混合物のpHを10%塩酸で7.5に調節し、回転蒸発器で50℃で大部分のエタノールを溜去し、水溶液をジエチルエーテルで抽出する。次いで、水相を分離し、酢酸エチル層を蒸留し、氷浴中で冷却し、攪拌及び冷却しながら20%塩酸を滴加して酸性(pH2.0)にし、酢酸エチルで2回抽出する。有機相を合わせ、水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発器で50℃で濃縮する。油性残渣は、塩

(548)

ナトリウム上で乾燥し、濾過し、回転蒸発器で50℃で濃縮する。粗製生成物を10倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製し、標題の化合物を泡状物の形で得る。Rf：約0.46(シリカゲル、UV366、トルエン/酢酸エチル1:1)。

例130

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-

[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸  
のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.8gを例76a)と同様にアニソール1.0ml及び塩化メチレン4ml中でトリフルオロ酢酸40mlと反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を1N水酸化ナトリウム溶液で如

(550)



理することによって標題の化合物が得られる。融点168℃から分解。IR: 3330(広い)、3190、1785(シ。ールダー)、1760、1700(広い)、1610(広い)、1620、1375、1365(弱い)、1325、1150、1120(ヌジ。ール); Rf: 0.24(シリカゲル、UV366、n-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水42:24:4:30)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ビニルスルホニルアミノ)-酢酸(製法については例129c参照)

1.30g及び3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸1.70gを例42c)と同様にして、テトラヒドロフラン合計40ml中でN, N'-ジシクロヘキシカ

(551)

(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジパロイルオキシメチルエステル2.20gの懸濁液にトリフルオロ酢酸40mlを加え、反応混合物を大気中の水分を排除しながら室温で45分攪拌し、次に石油エーテル800mlとジエチルエーテル200mlとの氷冷混合物上に注ぎ、トリフルオロ酢酸塩を沈澱させる。吸引濾過し、石油エーテルとジエチルエーテルとの混合物で洗浄し、高度真空下に室温で乾燥する。トリフルオロ酢酸塩を約300mlの酢酸エチルに溶かし、溶液を順次1N重炭酸ナトリウム溶液(2×60ml)及びソーダ溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、塩化メチレン中の塩酸を過剰に添加し、全体を回転蒸発器で20~30℃で約50mlに濃縮する。生成する標題の化合物を吸引濾過し、酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄し、高度真空下に室温で乾燥する。融点110℃から分解。IR: 3180(広い)、

(553)

ルボジイミド0.90g(0.50gおよび0.40g)の存在で反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を25倍量のシリカゲル上で溶離剤として15~20%の酢酸メチルを含む塩化メチレンを用いてクロマトグラフィー処理することにより精製し、標題の化合物を粉末状の形で得る。Rf: 約0.18(シリカゲル、UV366、ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル1:1:1+3%エタノール)。

例131

a) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

アニソール0.90ml及び塩化メチレン5ml中の3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-

(552)

1785(シ。ールダー)、1755、1690、1625、1375、1365(シ。ールダー)、1335、1150、1115(ヌジ。ール); Rf: 0.28(シリカゲルOpti-UPC12、UV366、アセトニトリル/水4:1)。

b) 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジパロイルオキシメチルエステル

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-BOC-メチルアミノエタンスルホニルアミノ)-酢酸(製法については例79c参照)2.60ml及び3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸ジパロイルオキシメチルエステル1.90gを例42c)と同様にして、テトラヒドロフラン合計70ml中で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.32g及びN, N'-

(554)

ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.90 g (2 × 0.95 g) の存在で反応させることによって、標題の化合物が得られる。粗製生成物を 45 倍量のシリカゲル上で溶離剤として塩化メチレン/酢酸メチル (4 : 1) を用いてクロマトグラフィー処理することにより精製し、標題の化合物を泡状物の形で得る。Rf : 約 0.26 (シリカゲル, UV336, ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/クロロホルム/酢酸エチル 1 : 1)。

## 例 132

a) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.20 g を例 76 a)

(555)

化合物が得られる。粗製生成物を 30 倍量のシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。溶離剤: 15% の酢酸メチルを含む塩化メチレン。Rf : 約 0.64 (シリカゲル, UV336, ダブルスポットジアステレオアイソマー混合物、トルエン/酢酸エチル 1 : 2)。

## 例 133

a) 3 - (2, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-Δ<sup>2</sup>-トリアジン-3-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-メタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸の 2 ナトリウム塩

3 - (2, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-Δ<sup>2</sup>-トリアジン-3-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-クロロアセトアミドチアゾール-4-イル) - 2-メタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸の 2 ナトリウム塩 (製法については例 133 b 参照) 1.5 g を水

(557)

と同様にしてアニソール 0.90 ml 及び塩化メチレン 4 ml 中でトリフルオロ酢酸 40 ml と反応させ、その後トリフルオロ酢酸塩を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で処理することによって標題の化合物が得られる。融点 183℃ から分解。Rf : 約 0.63 (シリカゲル, UV366, ロ-ブタノール/ピリジン/氷酢酸/水 42 : 24 : 4 : 30)。

b) 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.0 g を例 128 b) と同様にして、ジオキサソ 100 ml と N-メチルモルホリン 2 ml との混合物中で N, N-ジメチルアミドスルホン酸クロリド 1.80 g と反応させることによって、標題の化

(556)

15 ml 中でチオ尿素 0.7 g と一緒に窒素雰囲気下に室温で 8 時間攪拌し、その際滴定器を使用して 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して反応混合物の pH を 6.8 に一定に保持する。混合物を酢酸エチルで抽出し、次いで水で 2 回洗浄する。合した水相を真空中で濃縮し、Opti-UPC 12 シリカゲル 150 g 上でクロマトグラフィー処理する。H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>-CN 混合物 (9 : 1) で溶離した生成物含有フラクションを合わせ、濃縮し、エタノールの添加により標題の化合物の水和物を沈殿させ、吸引濾過し、乾燥する。IR : 3700 ~ 2500 (広い)、1765、1685、1640 (ショールダー)、1600、1550 (ショールダー)、1500 (メジショール)。

b) 3 - (2, 5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-Δ<sup>2</sup>-トリアジン-3-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-クロロアセトアミドチアゾール-4-イル) - 2-メタンスルホニルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸の 2 ナトリウム塩

(558)

塩化メチレン1.82ml中の(2R, S)-2-(2-クロロアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸200mgにトリエチルアミン0.102mlを添加する。混合物を0℃に冷却し、五塩化リン128mgを加え、全体を0℃で5分、及び室温で20分攪拌する。次に、反応混合物を真空中で蒸発することにより濃縮し、ヘキサンで2回熟成させ、テトラヒドロフラン1.8mlに溶かす。沈殿するトリエチルアミン塩酸塩を濾去する。生成する(2R, S)-2-(2-クロロアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸クロリドを含む溶液を、直接次のアシル化に使用する。3-(2,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキシ-3,4-トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸150mgを遊離冷却器中でテトラヒドロフラン、1.5ml中でN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド0.4mlと一緒に1時間加熱する。混合物を20℃に冷却し、ピリジン0.033ml及び前記

(559)

キシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル1.2gを例1a)と同様にしてアニソール0.38ml及び塩化メチレン2ml中でトリフルオロ酢酸2.5mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。IR: 3650~2500(広い)、1775(ショルダー)、1744、1677、1604、1520(ヌジョール); UV: 253(10200; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例134c)により得られる(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノ酢酸10.2gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン100ml中で3-カルバモイルオキシメチル

(561)

方法で得られる酸クロリド溶液を加え、全体を室温で3時間攪拌し、次いで水2mlを加え、pHを1N NaOHで7に調節し、全体を真空中で蒸発させて濃縮乾燥する。残渣をOpti-UPC 12シリカゲル20g上で水を溶離剤としてクロマトグラフィー処理する。水で溶離した生成物含有フラクションを合わせ、濃縮し、標題の化合物をエタノールの添加により沈殿させ、吸引濾過し、乾燥する。IR: 3700~2500(広い)、1760、1685、1640(ショルダー)、1600、1550(ショルダー)、1500(ヌジョール)。

例134

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例134b)により得られる3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メト

(560)

-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル10.9gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール3.3g; 毎回テトラヒドロフラン6.66ml中のジクロヘキシルカルボジイミド3×1.73g)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。IR: 3400、3300、1787、1740、1725、1695、1630、1540、1495(ヌジョール)。

c) (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノ酢酸

(2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-グリシン6.8gを例6c)と同様にしてテトラヒドロフラン60ml中で、メトキシカルボニルメタンスルホニルクロリド5.2gと反応させ(N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド20ml; ピリジン2ml)、後処理する。標題の化合物が得られ、これを特性決定することなく、更に例134b)により処理する。

(562)

## 例 135

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピパロイルオキシメトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-カルボキシメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸の2ナトリウム塩(製法については例137参照)1.3g及びヨードメチルピバレート1.3mlを例70a)と同様にしてジメチルホルムアミド13ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点160℃以上(分解)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+2.9°±1°(DMSO中0.92%) ; IR: 3650~2300(広い) 1785(ショルダー)、1775、1695、1650(ショルダー)、1630、1530(ヌージュール) ; UV: 260(9000; CH<sub>3</sub>OH)。

## 例 136

(563)

ニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸の2ナトリウム塩

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例138a参照)2.7gを水135ml中で0.1N水酸化ナトリウム水溶液135mlと一緒に室温で20分攪拌する。2N塩酸を用いてpHを7に調節し、全体を真空中で濃縮し、例1a)に記載した方法でクロマトグラフィー処理する。標題の化合物の水和物が得られる。融点220℃以上(分解) ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+6.1°±1°(H<sub>2</sub>O中1.3%) ; IR: 3700~2500(広い)、1780(ショルダー)、1760、1670(ショルダー)、1630~1565(広い)、1520(ヌージュール) ; UV: 263(7000; H<sub>2</sub>O)。

## 例 138

a) 7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニル

(565)

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル塩酸塩

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩(製法については例138a参照)1.0g及びヨードメチルピバレート0.52mlを例70a)と同様にしてジメチルホルムアミド10ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点95℃以上(分解) ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+5.6°±1°(DMSO中0.92%) ; IR: 3660~2300(広い)、1785、1747、1695、1630、1540(ヌージュール) ; UV: 260(9000; CH<sub>3</sub>OH)。

## 例 137

7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-カルボキシメタンスルホ

(564)

メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

例138b)により得られる7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル12gを例1a)と同様にして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20ml及びアニソール3.8ml中でトリフルオロ酢酸25mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈澱させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点190℃以上(分解) ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+9.8°±1°(H<sub>2</sub>O中0.99%) ; IR: 3650~2500(広い)、1775(ショルダー)、1745、1678、1605、1520(ヌージュール) ; UV: 252(9800; H<sub>2</sub>O)。

b) 7β-[ (2R, S)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

(566)

## エステル

例134c)により得られる(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノ酢酸1.02gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン100ml中で7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル7.3gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール3.3g; 毎回テトラヒドロフラン6.66ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド3×1.73g)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \pm 1^\circ$  (EtOH中1.10%); IR: 3400, 3300, 1789, 1740 (ショールダー), 1725, 1698, 1635, 1542, 1497 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 258 (14200; EtOH)。

## 例139

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, 8)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスル

(567)

(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノ酢酸1.8g (5.0ミリモル)及び3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.2g (5.0ミリモル)をテトラヒドロフラン40ml中で反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール0.55g; N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.25g)、後処理し、エーテルから再沈殿させる。標題の化合物が得られる。Rf値: 0.50 (シリカゲル、酢酸エテル); IR (ヌジュール): 1765及び1160に特性吸収バンド。

以下余白

(569)

ホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.2g (2.9ミリモル)を例12a)と同様にして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4.4ml及びアニソール1.5ml中でトリフルオロ酢酸2.1mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、凍結乾燥する。0.55のRf値(シリカゲルOpti-UPC 12、水:アセトニトリル6:1)を有する標題の化合物の水和物が得られる。IR (ヌジュール): 3310, 1755, 1617, 1158に特性吸収バンド。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, 8)-2-(2-BOC-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(568)

## 例140

例1~例139と同様の方法で下記の化合物を製造することができる。

3-メチル-7β-[(2R, 8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765 (ヌジュール); UV: 250 (14100; 0.1N HCl)。

3-クロロ-7β-[(2R, 8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1766 (ヌジュール); UV: 251 (16200; 0.1N HCl)。

3-(2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-8a-トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[(2R, 8)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミ

(570)

ド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸; IR: 特  
 に 1762 (ヌジュール); UV: 240 (18600)、  
 270 (22100; 0.1N HCl)、  
 3 - ピリジニオメチル - 7β - [(2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - アセト  
 アミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート;  
 IR: 特に 1761 (ヌジュール); UV: 249  
 (1400; 0.1N HCl)、  
 3 - (4 - カルバモイルピリジニオメチル) - 7β  
 - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール  
 - 4 - イル) - 2 - (2 - アミノエタンスルホ  
 ニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
 - カルボキシレート; IR: 特に 1764 (ヌジ  
 ュール); UV: 250 (14800; 0.1N HCl)、  
 3 - メチル - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メタ  
 ンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) -  
 アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸;  
 IR: 特に 1770、1748、1730、1692、

(571)

UV: 252 (12900; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (1 - スルホメチル - 1H - テトラゾール -  
 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メタンスルホニルアミノエタンスルホニル  
 アミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 -  
 カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール);  
 UV: 251 (13000; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (2 - メチル - 5, 6 - ジオキソ - 1, 2,  
 5, 6 - テトラヒドロ - 8H - トリアジン - 3 - イ  
 ルチオメチル) - 7β - [(2R, S) - 2 -  
 (2 - メタンスルホニルアミノエタンスルホニル  
 アミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 -  
 カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール);  
 UV: 241 (19000)、271 (22500;  
 H<sub>2</sub>O)、  
 3 - ピリジニオメチル - 7β - [(2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メタンスルホニルアミノエタンスルホニル  
 アミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 -

(573)

1610、1530 (ヌジュール); UV: 253  
 (12500; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - メトキシ - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メ  
 タンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ)  
 - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン  
 酸; IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV:  
 252 (13300; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - クロロ - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メタ  
 ンスルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) -  
 アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸;  
 IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV: 253  
 (14400; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (1 - カルボキシメチル - 1H - テトラゾ  
 ール - 5 - イルチオメチル) - 7β - [(2R, S)  
 - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2  
 - (2 - メタンスルホニルアミノエタンスルホニ  
 ルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
 - カルボン酸; IR: 特に 1765 (ヌジュール);

(572)

カルボン酸; IR: 特に 1765 (ヌジュール);  
 UV: 252 (14800; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (4 - カルバモイルピリジニオメチル) - 7β  
 - [(2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール  
 - 4 - イル) - 2 - (2 - メタンスルホニルアミ  
 ノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] -  
 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート; IR: 特  
 に 1769 (ヌジュール); UV: 251 (15000;  
 H<sub>2</sub>O)、  
 3 - メチル - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンス  
 ルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
 - カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール);  
 UV: 252 (14400; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - メトキシ - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メタンス  
 ルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム -  
 4 - カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール)  
 ; UV: 250 (15000; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - クロロ - 7β - [(2R, S) - 2 - (2 -

(574)

アミノチアゾール-4-イル)-2-メタンスル  
ホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4  
-カルボン酸; IR: 特に1771 (ヌジュール);  
UV: 251 (14100; H<sub>2</sub>O)、  
3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾ  
ール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)  
-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2  
-メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-  
セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770  
(ヌジュール); UV: 252 (14900; H<sub>2</sub>O)、  
3-ピリジニオメチル-7β-[ (2R, S)-  
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
メタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1769  
(ヌジュール); UV: 251 (15200; H<sub>2</sub>O)、  
3-メチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスル  
ホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4  
-カルボン酸; IR: 特に1770 (ヌジュール);  
UV: 251 (14200; H<sub>2</sub>O)、

(575)

ル); UV: 251 (14200; H<sub>2</sub>O)、  
3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾ  
ール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)  
-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2  
-エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-  
セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770  
(ヌジュール); UV: 250 (14500; H<sub>2</sub>O)、  
3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-  
5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-  
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌ  
ジュール); UV: 251 (14700; H<sub>2</sub>O)、  
3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H  
-テトラゾール-5-イルチオメチル]-7β-  
[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-  
4-イル)-2-エタンスルホニルアミノアセト  
アミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR:  
特に1768 (ヌジュール); UV: 252  
(13900; H<sub>2</sub>O)、

(577)

3-メトキシ-7β-[ (2R, S)-2-(2  
-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタンス  
ルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-  
4-カルボン酸; IR: 特に1769 (ヌジュール);  
UV: 251 (13900; H<sub>2</sub>O)、  
3-クロロ-7β-[ (2R, S)-2-(2-ア  
ミノチアゾール-4-イル)-2-エタンスルホ  
ニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に1771 (ヌジュール);  
UV: 252 (15000; H<sub>2</sub>O)、  
3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S)-  
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボン酸; IR: 特に1769 (ヌ  
ジュール); UV: 253 (14000; H<sub>2</sub>O)、  
3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イ  
ルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタ  
ンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェ  
ム-4-カルボン酸; IR: 特に1770 (ヌジュー  
ル); UV: 251 (14200; H<sub>2</sub>O)、

(576)

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,  
5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イ  
ルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エタ  
ンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェ  
ム-4-カルボン酸; IR: 特に1770 (ヌジ  
ュール); UV: 240 (18000)、270 (22000;  
H<sub>2</sub>O)、  
3-ピリジニオメチル-7β-[ (2R, S)-  
2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
エタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セ  
フェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1766  
(ヌジュール); UV: 251 (14000; H<sub>2</sub>O)、  
3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7  
β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾ  
ール-4-イル)-2-エタンスルホニルアミノア  
セトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレ  
ート; IR: 特に1770 (ヌジュール); UV:  
253 (15200; H<sub>2</sub>O)、  
3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,

(578)

5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール); UV: 240 (18300), 270 (21900),  
3-メチル-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 252 (14800; H<sub>2</sub>O),  
3-メトキシ-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジュール); UV: 252 (14900; H<sub>2</sub>O),  
3-クロロ-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホル

(579)

[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV: 252 (15400; H<sub>2</sub>O),  
3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 240 (17900), 270 (21800; H<sub>2</sub>O),  
3-メチル-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール); UV: 249 (13200; H<sub>2</sub>O),

(581)

ミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV: 253 (14700; H<sub>2</sub>O),  
3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 252 (15500; H<sub>2</sub>O),  
3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ホルミルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジュール); UV: 253 (15300; H<sub>2</sub>O),  
3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル]-7 $\beta$ -

(580)

3-クロロ-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 249 (14100; H<sub>2</sub>O),  
3-メトキシ-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV: 249 (14200; H<sub>2</sub>O),  
3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R,S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジュール); UV: 249 (15200;

(582)



H<sub>2</sub>O)、

3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール); UV: 251 (14700; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1767 (ヌジュール); UV: 251 (14900; H<sub>2</sub>O)、

3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル]-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-

(583)

(14400; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に 1767 (ヌジュール); UV: 251 (14600; H<sub>2</sub>O)、

3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-p-ニトロベンゼンスルホンイルアミノエタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1767 (ヌジュール); UV: 251 (14900; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-p-ニトロベンゼンスルホンイルアミノエタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 251 (14800; H<sub>2</sub>O)、

(585)

4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジュール); UV: 252 (15100; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-8a-トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1768 (ヌジュール); UV: 240 (19100), 270 (22500; H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イルアセチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に 1768 (ヌジュール); UV: 251

(584)

3-クロロ-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-p-ニトロベンゼンスルホンイルアミノエタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジュール); UV: 252 (15200; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-8a-トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-p-ニトロベンゼンスルホンイルアミノエタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 240 (18500), 270 (22000; H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-p-ニトロベンゼンスルホンイルアミノエタンスルホンイルアミノ)アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌ

(586)

ジニール) ; UV : 252 (14800 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (4 - カルバモイルピリジニオメチル) - 7β  
 - [ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール  
 - 4 - イル) - 2 - (2 - p - ニトロベンゼンス  
 ルホニルアミノエタンスルホニルアミノ) アセト  
 アミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR :  
 特に 1771 (ヌジニール) ; UV : 251  
 (14700 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (2 - メチル - 5, 6 - ジオキソ - 1, 2,  
 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 4 - トリアジン - 3 - イ  
 ルチオメチル) - 7β - [ (2R, S) - 2 -  
 (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 -  
 - プチリルアミノエタンスルホニルアミノ) アセト  
 アミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR :  
 特に 1770 (ヌジニール) ; UV : 241 (17900)  
 271 (22500 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (2 - メチル - 5, 6 - ジオキソ - 1, 2,  
 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 4 - トリアジン - 3 - イ  
 ルチオメチル) - 7β - [ (2R, S) - 2 -  
 (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - エト

(587)

3 - アセトキシメチル - 7β - [ (2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メトキシエタンスルホニルアミノ) アセト  
 アミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR :  
 特に 1771 (ヌジニール) ; UV : 251  
 (15100 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (1 - カルボキシメチル - 1H - テトラゾール  
 - 5 - イルチオメチル) - 7β - [ (2R, S)  
 - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メトキシエタンスルホニルアミノ) - ア  
 セトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ;  
 IR : 特に 1769 (ヌジニール) ; UV : 250  
 (14700 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (1 - スルホメチル - 1H - テトラゾール -  
 5 - イルチオメチル) - 7β - [ (2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メトキシエタンスルホニルアミノ) - アセ  
 トアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ;  
 IR : 特に 1771 (ヌジニール) ; UV : 251  
 (15100 ; H<sub>2</sub>O)、

(589)

キシカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)  
 アセトアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ;  
 IR : 特に 1769 (ヌジニール) ; UV : 240  
 (18000)、270 (22100 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - メチル - 7β - [ (2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メト  
 キシエタンスルホニルアミノ) アセトアミド] -  
 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR : 特に 1770  
 (ヌジニール) ; UV : 251 (14000 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - メトキシ - 7β - [ (2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メ  
 トキシエタンスルホニルアミノ) アセトアミド]  
 - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR : 特に  
 1769 (ヌジニール) ; UV : 251 (14100 ;  
 H<sub>2</sub>O)、  
 3 - クロロ - 7β - [ (2R, S) - 2 - (2 -  
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - メト  
 キシエタンスルホニルアミノ) アセトアミド] -  
 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR : 特に 1770  
 (ヌジニール) ; UV : 252 (15000 ; H<sub>2</sub>O)、

(588)

3 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1H  
 - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 7β -  
 [ (2R, S) - 2 - (2 - アミノチアゾール -  
 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシエタンスルホ  
 ニルアミノ) - アセトアミド] - 3 - セフェム - 4  
 - カルボン酸 ; IR : 特に 1770 (ヌジニール) ;  
 UV : 252 (14800 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - (2 - メチル - 5, 6 - ジオキソ - 1, 2,  
 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 4 - トリアジン - 3 - イ  
 ルチオメチル) - 7β - [ (2R, S) - 2 -  
 (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (2 -  
 - メトキシエタンスルホニルアミノ) - アセトア  
 ミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ; IR :  
 特に 1769 (ヌジニール) ; UV : 241 (17700)、  
 272 (21800 ; H<sub>2</sub>O)、  
 3 - ピリジニオメチル - 7β - [ (2R, S) -  
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
 (2 - メトキシエタンスルホニルアミノ) - アセ  
 トアミド] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ;  
 IR : 特に 1771 (ヌジニール) ; UV : 250

(590)

(15000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-  
 -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール  
 -4-イル)-2-(2-メトキシエタンスルホ  
 ニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-  
 4-カルボン酸; IR: 特に1771(ヌジュール);  
 UV: 252(14800; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-シアノメタ  
 ンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェ  
 ム-4-カルボン酸; IR: 特に2260、1770  
 (ヌジュール); UV: 250(9400; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-シアノメ  
 タンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェ  
 ム-4-カルボン酸; IR: 特に2260、1769  
 (ヌジュール); UV: 251(10100; H<sub>2</sub>O)、  
 3-クロロ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-シアノメタ  
 ンスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェ

(591)

(9000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-  
 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
 シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-  
 3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特  
 に2260、1769(ヌジュール); UV: 250  
 (10000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β  
 -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール  
 -4-イル)-2-シアノメタンスルホニルアミ  
 ノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキ  
 シレート; IR: 特に2260、1771(ヌジュー  
 ル); UV: 250(9800; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アク  
 リロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセ  
 トアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸;  
 IR: 特に1770(ヌジュール); UV: 250  
 (14800; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-

(593)

ム-4-カルボン酸; IR: 特に2260、1771  
 (ヌジュール); UV: 250(9900; H<sub>2</sub>O)、  
 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-  
 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
 シアノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-  
 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に2260  
 (ヌジュール); UV: 250(9700; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,  
 5,6-テトラヒドロ-8a-トリアジン-3-イ  
 ルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-  
 (2-アミノチアゾール-4-イル)-2-シア  
 ノメタンスルホニルアミノアセトアミド]-3-  
 セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に2260、  
 1771(ヌジュール); UV: 240(19000)、  
 270(22000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R,  
 S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
 -2-シアノメタンスルホニルアミノアセトアミ  
 ド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特  
 に2260、1770(ヌジュール); UV: 251

(592)

-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ア  
 クリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-ア  
 セトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸;  
 IR: 特に1769(ヌジュール); UV: 251  
 (14900; H<sub>2</sub>O)、  
 3-クロロ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アク  
 リロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセ  
 トアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸;  
 IR: 特に1771(ヌジュール); UV: 252  
 (13800; H<sub>2</sub>O)、  
 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-  
 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-  
 (2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミ  
 ノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カル  
 ボン酸; IR: 特に1770(ヌジュール);  
 UV: 251(13300; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,  
 5,6-テトラヒドロ-8a-トリアジン-3-イ  
 ルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-

(594)

(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジール); UV: 240 (17800), 271 (22400; H<sub>2</sub>O)、  
 3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 251 (14000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-アクリロイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に 1768 (ヌジール); UV: 249 (16200; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-

(595)

アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 251 (14200; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジール); UV: 252 (14100; H<sub>2</sub>O)、  
 3-クロロ-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジール); UV: 252 (15100; H<sub>2</sub>O)、  
 3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルア-

(597)

シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジール); UV: 255 (14200; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 241 (18000), 271 (22000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シクロプロピルカルボニルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジール); UV: 251 (15200; H<sub>2</sub>O)、  
 3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-

(596)

ミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 253 (14800; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 253 (14400; H<sub>2</sub>O)、  
 3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 241 (19000), 272 (21000; H<sub>2</sub>O)、  
 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-

(598)

2-(2-シアノアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 1769 (ヌジール);  
UV: 251 (11000; H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-  
シアノアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボキシレート; IR: 特に 1776 (ヌジール);  
UV: 250 (12100; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-  
[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-  
イル)-2-(2-シアノアセチルアミノエタンス  
ルホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム  
-4-カルボキシレート; IR: 特に 1771 (ヌ  
ジール); UV: 253 (16100; H<sub>2</sub>O)、

3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メ  
トキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸;

(599)

3-(2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2,  
5, 6-テトラヒドロ-as-トリアジン-3-イ  
ルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-  
メトキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジール);  
UV: 240 (17700)、270 (20900;  
H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7β-[(2R, S)-2-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-  
メトキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボキシレート; IR: 特に 1770 (ヌジ  
ール); UV: 251 (14800; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β  
-[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール  
-4-イル)-2-(2-メトキシアセチルア  
ミノエタンスルホンアミノ)-アセトアミド]-  
3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特

(601)

IR: 特に 1769 (ヌジール); UV: 251  
(14200; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メ  
トキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール); UV: 250  
(14300; H<sub>2</sub>O)、

3-クロロ-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メ  
トキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 1771 (ヌジール); UV: 251  
(13900; H<sub>2</sub>O)、

3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S)-  
(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-  
メトキシアセチルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジール);  
UV: 251 (14800; H<sub>2</sub>O)、

(600)

に 1771 (ヌジール); UV: 251  
(14800; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5, 6-ジオキソ-1, 2,  
5, 6-テトラヒドロ-as-トリアジン-3-イ  
ルチオメチル)-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-  
プロピオロイルアミノエタンスルホン  
アミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-  
カルボン酸; IR: 特に 2120、1760 (ヌジ  
ール); UV: 241 (17300)、271 (22400; H<sub>2</sub>O)、

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[(2R,  
S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
-2-(2-プロピオロイルアミノエタンスル  
ホンアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-  
4-カルボン酸; IR: 特に 2120、1764  
(ヌジール); UV: 249 (9900; H<sub>2</sub>O)、

3-メチル-7β-[(2R, S)-2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メ  
チルアミノエタンスルホンアミノ)-アセトア  
ミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR:

(602)

特に1768(ヌジュール); UV: 249(11100; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1767(ヌジュール); UV: 248(12100; H<sub>2</sub>O)、

3-クロロ-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジュール); UV: 249(12400; H<sub>2</sub>O)、

3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765(ヌジュール); UV: 249(14200; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-カルボキシメチル-1H-テトラゾ-

(603)

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\alpha$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸;

IR: 特に1770(ヌジュール); UV: 240(17700)、271(21900; H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1770(ヌジュール); UV: 249(14000; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1769(ヌジュール); UV: 250(14300; H<sub>2</sub>O)、

(605)

ル-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジュール); UV: 251(14200; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-スルホメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジュール); UV: 249(9900; H<sub>2</sub>O)、

3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル]-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メチルアミノエタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1769(ヌジュール); UV: 248(10300; H<sub>2</sub>O)、

(604)

3-メチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジュール); UV: 251(14100; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765(ヌジュール); UV: 251(13800; H<sub>2</sub>O)、

3-クロロ-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノ) - アセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765(ヌジュール); UV: 249(13900; H<sub>2</sub>O)、

3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 -

(606)

(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765 (ヌジュール); UV: 251 (14600; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\Delta^5$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 241 (16900)、270 (20100; H<sub>2</sub>O)、

3-ピリジニオメチル-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV 250

(607)

ンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770 (ヌジュール); UV: 240 (19000)、280 (21100; H<sub>2</sub>O)、

3-カルバモイルオキシメチル-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-シアノメタンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 249 (14800; H<sub>2</sub>O)、

3-メチル-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 251 (14200; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 250 (14900; H<sub>2</sub>O)、

(609)

(14900; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 250 (15200; H<sub>2</sub>O);

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-シアノメタンスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 251 (14300; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\Delta^5$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(2-シアノメタンスルホニルアミノ)-エタ

(608)

3-クロロ-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1767 (ヌジュール); UV: 251 (13900; H<sub>2</sub>O)、

3-アセトキシメチル-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 252 (14100; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768 (ヌジュール); UV: 251 (14400; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ- $\Delta^5$ -トリアジン-3-イルチオメチル)-7 $\beta$ -[(2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビニ

(610)

ルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジューール); UV: 241(18900)、280(22200; H<sub>2</sub>O)、

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリジルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1765(ヌジューール); UV: 251(14000; H<sub>2</sub>O)、  
3-ピリジニオメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリジルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1766(ヌジューール); UV: 252(14100; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ピリジルスルホニルアミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1767(ヌジューール); UV: 251(15000; H<sub>2</sub>O)、

(611)

(2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジューール); UV: 250(14800; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1769(ヌジューール); UV: 251(15100; H<sub>2</sub>O)、

3-(2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-α-トリアジン-3-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジューール); UV: 241(18900); 270(21500; H<sub>2</sub>O)、

(613)

3-メチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジューール); UV: 251(13800; H<sub>2</sub>O)、

3-メトキシ-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1769(ヌジューール); UV: 252(14100; H<sub>2</sub>O)、

3-クロロ-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジューール); UV: 251(13800; H<sub>2</sub>O)、

3-アセトキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-

(612)

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジューール); UV: 251(13800; H<sub>2</sub>O)、

3-(4-カルバモイルピリジニオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)-エタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1768(ヌジューール); UV: 251(13800; H<sub>2</sub>O)、

3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-7β-[ (2R, S)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メチルカルバモイルアミノエタンスルホニルアミノ)-アセトアミド]-3-セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に1770(ヌジューール); UV: 251(15200; H<sub>2</sub>O)、

(614)



7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 251 (14000; H<sub>2</sub>O), 3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アセチルメチルアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸; IR: 特に 1770 (ヌジュール); UV: 252 (14300; H<sub>2</sub>O),

3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - ビニルスルホンイルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル、

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ジメチルアミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩、

(615)

- エタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩、及びこれらの R- 及び S- 誘導体、塩、例えばナトリウム塩、及び生理学的条件下に開裂しうるエステル、例えばピパロイルオキシメチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル又は tert-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル。

例 141

3 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩 0.5g を含む乾式アンプル又はバイアルを下記のようにして製造する。

3 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ア

(617)

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-グアニジノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸、

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-ウレイドエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩、

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-チオウレイドエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩、

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(N-(メトキシカルボニルイミノメトキシカルボニルアミノ)-メチルアミノ)-エタンスルホンイルアミノ)-アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩、

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-(4-ピリジル)

(616)

ミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩 0.5g  
マニット 0.05g

3 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル) - 7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-アミノエタンスルホンイルアミノ) - アセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩の滅菌水溶液を無菌条件下に 5ml のアンプル又はバイアル中に封入し、試験する。

同じ方法で、他の実施例に記載した化合物を乾式アンプル又はバイアル中に充填することができる。

例 142

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - ビパロイルオキシメトキシカルボニルメタンスルホンイルアミノアセトアミド ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル

(618)

7β-[ (2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - カルボキシメタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3 - セフェム-4 - カルボン酸のナトリウム塩(製法については例137参照) 1.3g及びヨードメチルピペレート1.3mlを例70a)と同様にしてジメチルホルムアミド13ml及びメタノール5ml中で反応させ、後処理し、塩酸塩に変える。標題の化合物が得られる。融点160℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ \pm 1^\circ$  (DMSO中0.92%) ; IR: 3650~2400(広い)、1785(ショールダー)、1755、1695、1650(ショールダー)、1630、1530(ヌジール); UV: 260(9000; CH<sub>3</sub>OH)。

## 例143

a) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-  
[(2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-  
4-イル) - 2-メトキシカルボニルメタンスル  
ホニルアミノアセトアミド] - 3-セフェム-4  
-カルボン酸のナトリウム塩

(619)

2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノ酢酸10.2gを例6b)と同様にしてテトラヒドロフラン100ml中で3-カルバモイルオキシメチル-7β-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル10.9gと反応させ(ヒドロキシベンゾトリアゾール3.3g; 毎回テトラヒドロフラン6.66ml中のジシクロヘキシルカルボジイミド3×1.74g)、後処理し、クロマトグラフィー処理する。標題の化合物が得られる。 $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>中0.94%) ; IR: 3525、3420、3400(ショールダー)、3300、1787、1730、1700(ショールダー)、1581、1542(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV: 259(15400; CHCl<sub>3</sub>)。

## 例144

3-(1, 2, 3-トリアゾール-5-イルチオ  
メチル)-7β-[(2R, S) - 2 - (2-ア  
ミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メタン  
スルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノア

(621)

例143b)により得られる3-カルバモイルオキシメチル-7β-[ (2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシカルボニルメタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル3.4gを例1a)と同様にしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6ml及びアニソール0.98ml中でトリフルオロ酢酸10mlと反応させ、後処理し、クロマトグラフィー処理し、再沈殿させる。標題の化合物の水和物が得られる。融点210℃以上(分解);  $[\alpha]_D^{20} = +158^\circ \pm 1^\circ$  (H<sub>2</sub>O中0.89%) ; IR: 3650~2500(広い)、1750、1710(ショールダー)、1677、1610、1520(ヌジール); UV: 258(12800; H<sub>2</sub>O)。

b) 3-カルバモイルオキシメチル-7β-  
[(2R, S) - 2 - (2-BOC-アミノチアゾ  
ール-4-イル) - 2-メトキシカルボニルメ  
タンスルホニルアミノアセトアミド] - 3-セフェ  
ム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

例134c)により得られる(2R, S) -

(620)

セトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸の  
ナトリウム塩

水7ml中の3-アセトキシメチル-7β-[(2R, S) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2 - (2-メタンスルホニルアミノ) - エタンスルホニルアミノアセトアミド] - 3-セフェム-4-カルボン酸のナトリウム塩1.52g(2.4ミリモル)及び5-メルカプト-1, 2, 3-トリアゾール0.590g(4.8ミリモル)のスラリーをpH7に調節し、70℃で5時間攪拌し、0℃に冷却し、エタノール300ml中に導入する。生じた沈殿を濾取し、水10mlに溶かし、シリカゲル(アンテク Opti-UPC12) 25g上で溶離剤として水を用いて精製し、標題の化合物を2水和物の形で得る。融点131℃(分解); RI: 約0.75(シリカゲル Opti-UPC12: UV366、アセトニトリル/水1: 4)。

以下余白

(622)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**